

Warszawa 12.02.2024

Andrzej Rydzewski
Klinika Chorób Wewnętrznych,
Nefrologii i Transplantologii CMKP
Warszawa



Ocena osiągnięć naukowo-badawczych w tym jednotematycznego cyklu publikacji pt. "Związek parametrów metabolizmu leków immunosupresyjnych i ich uwarunkowań genetycznych z przebiegiem klinicznym po zabiegu przeszczepienia nerki lub wątroby" dr n med. Ewy Luizy Hryniewieckiej w postępowaniu dotyczącym przeprowadzenie postępowania w sprawie nadania stopnia doktora habilitowanego w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu w dyscyplinie nauki medyczne

Podstawą formalną mojej oceny jest pismo RND/RDNM-5920-H24/23/5/23 Przewodniczącej Rady Dyscypliny Nauk Medycznych WUM pani prof. dr hab. n. med. Hanny Szajewskiej, z dnia 21.12.2023 r.

Przeszczepianie narządów unaczynionych jest skuteczną metodą leczenia ich schyłkowej niewydolności, wymagającą jednak stosowania leczenia immunosupresyjnego dla utrzymania ich funkcji. Monitorowanie terapeutyczne stężeń leków, takich jak takrolimus (Tac) i cyklosporyna (CsA) czy też kwas mykofenolowy (MPA) jest w tym aspekcie kluczowe, szczególnie z uwagi na ich wąskie zakresy terapeutyczne. Nowoczesne metody, takie jak chromatografia cieczowa sprzężona z tandemową spektrometrią mas (LC/MS), umożliwiają dokładne pomiary stężeń leków i ich metabolitów. Dodatkowo na efektywność leczenia i poziom stężenia leków mogą wpływać polimorfizmy genetyczne, zwłaszcza w cytochromie P450 i glikoproteinie P. Jednak mimo coraz większej wiedzy na temat farmakodynamiki leków immunosupresyjnych i ich metabolitów oraz czynników genetycznych na to wpływających, nadal utrzymuje się niepewność co do optymalnej strategii leczenia i zaleceń klinicznych. Brak klarownych wytycznych podkreśla potrzebę kontynuacji badań naukowych, które mogą potencjalnie doprowadzić do identyfikacji nowych biomarkerów oraz nowych strategii monitorowania leczenia immunosupresyjnego. W

związku z powyższym dr med. Ewa Hryniewiecka podjęła wysiłek zbadania związków między stężeniami leków immunosupresyjnych i ich metabolitów a także znalezienia relacji z polimorfizmami niektórych genów biorących udział w metabolizmie tych leków oraz parametrami klinicznymi w populacji chorych po transplantacji nerki i wątroby.

Ocena osiągnięcia naukowego "Związek parametrów metabolizmu leków immunosupresyjnych i ich uwarunkowań genetycznych z przebiegiem klinicznym po zabiegu przeszczepienia nerki lub wątroby".

Na osiągnięcie to składa się cykl sześciu prac oryginalnych, opublikowanych w czasopiśmie posiadających sumaryczny IF w ilości 9,225 i 250 punktów MEiN, poświęcony głównemu kierunkowi zainteresowań dr med. Ewy Hryniewieckiej czyli poszukiwaniu związków pomiędzy parametrami metabolizmu leków immunosupresyjnych i ich uwarunkowań genetycznych z przebiegiem klinicznym po zabiegu przeszczepienia narządów uczynionych.

Co warto podkreślić duża część z tych badań była prowadzona w ramach finansowania z grantów Narodowego Centrum Badań i Rozwoju NR13-0144-10/2010 i Narodowego Centrum Nauki nr 2013/09/B/NZ2/00275, czyli już w fazie projektowania uzyskały one wysoką ocenę merytoryczną ekspertów.

We wszystkich publikacjach wchodzących w skład cyklu była pierwszym autorem, a udział pracy obejmował opracowanie koncepcji, przygotowanie wniosków grantowych, włączanie chorych do badania, gromadzenie danych, stworzenie i prowadzenie baz danych, a następnie analizę statystyczną i merytoryczną uzyskanych informacji oraz przygotowywanie tekstów publikacji.

W pracy pt. „*Hydroxylated, Hydroxymethylated, Dihydroxylated, and Trihydroxylated Cyclosporine Metabolites Can Be Nephrotoxic in Kidney Transplant Recipients*” opublikowanej w *Transplant Proc.* 2016;48:1551-1555, przebadano stężenia CsA i jej metabolitów w grupie 62 pacjentów (w tym 35 kobiet i 27 mężczyzn) po przeszczepieniu nerki, wykorzystując chromatografię cieczową sprzężoną z tandemową spektrometrią mas. Zaobserwowano, że wyższe stężenia niektórych metabolitów, zwłaszcza pochodnych hydroksylowanych i hydroksymetylowanych, korelują z niższymi wartościami eGFR, co może wskazywać na ich potencjalną nefrotoksyczność. Stwierdzono również, że stosunek zwiększonych stężeń tych

metabolitów do stężenia CsA może być markerem toksyczności dla nerek przeszczepionych.

Mimo, że CsA była przełomem w leczeniu chorych po transplantacji narządów naczyniowych i znacznie zmniejszyła ryzyko wystąpienia odrzucania to jednak może zwiększać ryzyko wystąpienia chorób układu sercowo-naczyniowego (CVD). W pracy pt. *"Cardiovascular Disease in Kidney Transplantation and Its Association With Blood Concentrations of Cyclosporine and Cyclosporine Metabolites"* (*Transplant Proc.* 2018;50:1850-1854) oceniano związek między występowaniem CVD, a stężeniami CsA i jej metabolitów u 60 chorych po przeszczepieniu nerki. Zaobserwowano korelacje między ciśnieniem rozkurczowym a stosunkami stężeń metabolitów CsA do CsA (AM1-CsA/CsA, dihydroksy-CsA/CsA, trihydroksy-CsA/CsA, -karboksy-CsA/CsA). Inne parametry dotyczące metabolitów CsA nie miały związku z występowaniem CVD. Wyniki te sugerują, że wzrost ciśnienia krwi związany z CsA może być spowodowany jej metabolitami. W następnej pracy pt. *"Cyclosporine Metabolites' Metabolic Ratios May Be Markers of Cardiovascular Disease in Kidney Transplant Recipients Treated with Cyclosporine A-Based Immunosuppression Regimens"* opublikowanej w *Cardiovasc Toxicol.* 2019;19:255-263, oceniono związek pomiędzy farmakodynamiką CsA a zachorowaniem na CVD W grupie 102 osób po przeszczepieniu nerki. Stwierdzono, że niższe wartości stosunku AM9/CsA (gdzie AM9 to metabolit CsA) skojarzone były z cukrzycą, hipertriglicerydemią oraz nadwagą/otyłością. Natomiast wyższe stężenia AM4N/CsA (gdzie AM4N to metabolit CsA) korelowały z chorobą wieńcową/zawałem mięśnia sercowego i nadkomorowymi zaburzeniami rytmu serca. Wartości ciśnienia tętniczego korelowały zarówno dodatnio jak i ujemnie ze stężeniami niektórych metabolitów CsA (dMC-CsA/CsA, C/D/kg, AM1/CsA, dMC-CsA/CsA, DiH-CsA/CsA TriH-CsA/CsA). Wyniki te sugerują, że metabolity CsA mogą mieć wpływ na ryzyko wystąpienia chorób układu sercowo-naczyniowego u chorych po przeszczepieniu nerki, jednakże zależności te są bardzo złożone i wymagają dalszych badań.

Oprócz inhibitorów kalcyneuryny podstawowym lekiem w obecnych schematach immunosupresji po transplantacji narządów unaczynionych jest mykofenolan mofetylu/kwas mykofenolowy (MMF/MPA). W pracy pt. *"Dose-adjusted and dose/kg-adjusted concentrations of mycophenolic acid precursors reflect metabolic ratios of their metabolites in contrast with tacrolimus and cyclosporine."*, która ukazała się w *Biosci Rep.* 2019;39:BSR20182031 zajęła się zastosowaniem

skorygowanych współczynników (którymi mogą być stosunek stężenia leku do dawki [C/D] lub stężenia leku do dawki/kg masy ciała [C/D kg]) w strategii optymalizacji stężenia leków immunosupresyjnych i ich dawkowania uwzględniając indywidualne różnice w metabolizmie, w populacji po przeszczepieniu nerki lub wątroby. Badanie nad stosunkiem między współczynnikami C/D i C/D/kg a współczynnikami metabolicznymi pochodnych leków, takich jak CsA, TAC i MPA przeprowadzono w bardzo dużej grupie 506 pacjentów. Wykazano brak ogólnych zależności między badanymi parametrami. Wyjątkiem były pewne korelacje, takie jak ujemna między AM9/CsA a wskaźnikiem C/D u pacjentów po przeszczepieniu nerki. Wartości te różniły się w zależności od rodzaju przeszczepionego narządu. Wnioskiem z badań jest konieczność ostrożnego stosowania współczynników C/D i C/D/kg jako miar szybkości metabolizmu głównych metabolitów cyklosporyny i takrolimusu, zwłaszcza w przypadku przeszczepienia wątroby lub nerki. Natomiast w odniesieniu do MPA stwierdzono silne korelacje szybkości metabolizmu z współczynnikami C/D i C/D/kg, sugerujące skuteczność tego podejścia w przypadku analizy jego prekursorów.

Ponieważ farmakokinetyka inhibitorów kalcyneuryny może być częściowo uzależniona od polimorfizmów genetycznych (SNP) cząsteczek biorących udział w ich metabolizmie i transporcie, badania opisane w kolejnych dwóch publikacjach dotyczyły związku między SNP kodujących białka (CYP3A4, CYP3A5, MDR), biorące udział w metabolizmie leków immunosupresyjnych a funkcją nerek własnych u osób z przeszczepioną wątrobą lub nerki przeszczepionej. Praca *"Worsening of Kidney Transplant Function During 2-Year Follow-up Is Associated With the Genetic Variants of CYP3A4, MDR1, and UGT1A9"*, która ukazała się w *Transplant Proc.* 2020;52:2363-2367 i dotyczyła 366 biorców przeszczepu nerki ze stabilną jej funkcją (w tym 229 otrzymywało takrolimus a, cyklosporynę 137). Czynność nerek oceniano w punkcie początkowym i po 2 latach obserwacji i korelowano z SNP dla CYP3A4, CYP3A5, glikoproteiny P, białka MRP2 i izoenzymów UGT. W grupie przyjmującej takrolimus nie stwierdzono różnic w wartościach zmiany czasowej (Δ) eGFR pomiędzy poszczególnymi SNP. W grupie otrzymującej cyklosporynę obserwowano istotne różnice w wartościach Δ eGFR dla CYP3A4*22, MDR1 3435C>T i UGT1A9 2152 C>T. Uzyskane wyniki sugerują, że u biorców przeszczepu nerki przyjmujących cyklosporynę warianty genetyczne CYP3A4, UGT1A9 i MDR1 mogą mieć wpływ na czynność przeszczepu w dwuletniej obserwacji.

Upośledzenie czynności nerek po przeszczepieniu wątroby jest bardzo częstym problemem, a jednym z potencjalnych czynników ryzyka jest nefrotoksyczność inhibitorów kalcyneuryny. Stanowiło to uzasadnienie do pracy pt. *„Lack of Relationship Between Renal Function and Genetic Variants of CYP3A4, CYP3A5, MDR1, MRP2, UGT1A9, UGT1A8, and UGT2B7 in Patients After Liver Transplantation in a 2-Year Follow-up”* (Transplant Proc. 2020;52:2487-2491), w której oceniono wpływ wybranych SNP na czynność nerek u pacjentów po przeszczepieniu wątroby. Przebadano 244 biorców (takrolimus n=191, cyklosporyna=53). Podobnie jak w poprzedniej publikacji eGFR szacowano na początku badania i po 2 latach. Analizowano SNP dla CYP3A4, CYP3A5, glikoproteiny P, białka MRP2 i izoenzymów UGT. Ostatecznie nie stwierdzono istotnych statystycznie związków w wartościach Δ eGFR z analizowanymi wariantami SNP. Należy jednak mieć na uwadze, że nie uwzględniono wpływu genotypu dawcy, który może mieć znaczący wpływ na metabolizm CNI.

Ogólne podsumowanie wszystkich prac tego cyklu wskazuje na złożone powiązania między stosowaniem leków immunosupresyjnych, takich jak cyklosporyna, takrolimus i MMF, a różnymi aspektami zdrowia biorców po transplantacji narządów uczynionych. Badania sugerują, że niektóre metabolity CsA mogą mieć wpływ na funkcję nerek i wykazywać nefrotoksyczność. Ponadto, stwierdzono, że proporcje między stężeniami CsA a jej metabolitami mogą być markerami nefrotoksyczności i mieć związek z występowaniem chorób układu krążenia jak również, że polimorfizmy genów metabolizujących leki immunosupresyjne mogą mieć wpływ na funkcję nerek po przeszczepie.

Prace te stanowią spójny, monotematyczny ciąg badań naukowych. Mają cechy innowacyjności, a ich kontynuacja w większych grupach pacjentów oraz wydłużonej perspektywie czasowej może mieć w przyszłości wpływ na modyfikację praktyki klinicznej polegającą na indywidualizacji leczenia immunosupresyjnego i zminimalizowanie jego działań niepożądanych, oraz optymalizację wyników transplantacji oraz wydłużenie czasu przeżycia przeszczepów i ich biorców.

Badania przeprowadzone poza monotematycznym cyklem prac osiągnięcia naukowego “Związek parametrów metabolizmu leków immunosupresyjnych i ich uwarunkowań genetycznych z przebiegiem klinicznym po zabiegu przeszczepienia nerki lub wątroby”, lecz dotyczące

podobnej problematyki, w których dr med. Ewa Hryniewiecka nie była pierwszym autorem.

Prace te skupiają się na różnych aspektach farmakokinetyki i farmakodynamiki leków immunosupresyjnych oraz ich metabolitów u pacjentów po przeszczepieniu narządów i mogą mieć znaczenie dla poprawy efektywności i bezpieczeństwa terapii.

W badaniu opublikowanym w *Ann Transplant* 2015;20:483 oceniono stężenia MPA i jego metabolitów u pacjentów po przeszczepieniu nerki i wątroby oraz ich związek z występowaniem działań niepożądanych. Stwierdzono różnice w korelacjach pomiędzy stężeniami metabolitów a działaniami niepożądanymi, w zależności od przeszczepionego narządu. Kolejne, badanie (*Transplant Proc* 2016;48:1539) skoncentrowało się na pomiarach stężeń metabolitów takrolimusa u pacjentów po przeszczepieniu nerki oraz ich związku z funkcją nerek, morfologią krwi i ryzykiem zakażeń. Stwierdzono potencjalnie nefrotoksyczne działanie wyższych stężeń niektórych metabolitów i zwiększenie ryzyka zakażeń. W następnej pracy (*Transplant Proc* 2018;50:2235) wykazano korelację między niektórymi metabolitami a niepożądanymi efektami leczenia, co może mieć istotne znaczenie kliniczne. W podobnej pracy (*Transplant Proc* 2020;52:2503) stwierdzono zwiększone stężenia metabolitów CsA u biorców przeszczepu wątroby z wywiadem infekcji wirusowych i bakteryjnych.

Inny podjęty temat (*Transplant Proc.* 2016) to związek między stężeniami metabolitów azatiopryny a występowaniem działań niepożądanych. Nie stwierdzono jednoznacznych zależności między stężeniami metabolitów a występowaniem działań niepożądanych u pacjentów po przeszczepieniu nerki i wątroby. Ostatnie bardzo ważne zagadnienie w tej grupie prac to przenikanie takrolimusa i jego metabolitów do mleka kobiecego u matek po przeszczepieniu narządów (*Nutrients* 2018;10:267). W pracy tej zaobserwowano niską ekspozycję noworodków zarówno na Tac jak i jego metabolity, co pozwala na bezpieczne karmienie piersią przez matki przyjmujące Tac.

Ocena kwalifikacji zawodowych i pozostałej istotnej aktywności naukowej.

Dr n. med. Ewa Luiza Hryniewiecka ukończyła studia medyczne na I Wydziale Lekarskim Akademii Medycznej w Warszawie (obecnie Warszawski Uniwersytet Medyczny) w 2001 roku. Następnie w 2009 roku uzyskała tytuł specjalisty w zakresie

chorób wewnętrznych, a w 2014 roku specjalisty w dziedzinie nefrologii (oba nadane przez Centrum Egzaminów Medycznych). Tytuł doktora nauk medycznych zdobyła w 2014 roku na podstawie rozprawy doktorskiej pt. "Nadciśnienie tętnicze i parametry czynności nerek u pacjentów po przeszczepieniu wątroby", której promotorem był prof. dr hab. n. med. Leszek Pączek. Uzyskała także certyfikat znajomości języka włoskiego na poziomie C1 (Università per Stranieri w Sienie) w 2002 roku

Jej dotychczasowe zatrudnienie obejmowało staże podyplomowe w Szpitalu Praskim p.w. Przemienienia Pańskiego w Warszawie oraz w Oddziale Intensywnej Terapii i Reanimacji Szpitala Klinicznego Uniwersytetu w Pizie w latach 2001-2002. Następnie zatrudniona była jako młodszy asystent w Wojewódzkim Samodzielnym Szpitalu Psychiatrycznym w Pruszkowie w okresie od 2002 do 2003 r. oraz w Klinice Wad Nabytych Serca Instytutu Kardiologii w Aninie w latach 2003-2008. Była również konsultantem ds. medycznych w Bibliotece Głównej Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego między 2003 a 2014 r. Od 2009 r. pracowała jako młodszy a następnie starszy asystent w Klinice Immunologii, Transplantologii i Chorób Wewnętrznych Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego, a od 2013 roku również w Poradniach Transplantologicznej i Nefrologicznej przy tej samej klinice. Od 2016 roku jest lekarzem w Ośrodku Krążenia Pozaustrojowego Pododdziału Nefrologicznego Oddziału Chorób Wewnętrznych Szpitala Czerniakowskiego w Warszawie. W latach 2020-2021 pracowała jako lekarz w Tymczasowym Szpitalu Narodowym CSK MSWiA oraz w Oddziale COVID Szpitala Klinicznego Dzieciątka Jezus w Warszawie. W latach 2016-2021 pracowała jako adiunkt w Zakładzie Pielęgniarstwa Klinicznego na Wydziale Nauk o Zdrowiu Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego.

Odbyła następujące staże naukowe i kliniczne:

- 1) W ramach programu IFMSA
 - a) w Klinice Kardiologii Uniwersytetu w Seged (1998)
 - b) w Klinice Kardiologii Uniwersytetu w Padwie (1999, 2000)
 - c) w Klinice Chorób Wewnętrznych Szpitala Klinicznego Uniwersytetu w Neapolu (2001).
- 2) W Szpitalu Klinicznym Uniwersytetu w Pizie w zakresie anestezjologii i intensywnej terapii (2002)

Brała udział jako podwykonawczyni w realizacji następujących trzech, zakończonych już programów naukowych finansowanych zewnętrznie:

- Grant MNiSzW nr N402 479939 - „Nadciśnienie tętnicze i parametry czynności nerek u pacjentów po przeszczepieniu wątroby”.
- Grant Narodowego Centrum Badań i Rozwoju nr 13-0144-10/2010 - „Opracowanie metod: profilowania metabolicznego i ilościowego oznaczania w materiale klinicznym panelu leków immunosupresyjnych, oraz oceny ryzyka podania pacjentowi azatiopryny”.
- Grant Narodowego Centrum Nauki nr 2013/09/B/NZ2/00275 - „Ocena wpływu uwarunkowań genetycznych transportu i metabolizmu leków immunosupresyjnych na stężenia leków immunosupresyjnych i ich metabolitów we krwi pacjentów leczonych immunosupresyjnie z zastosowaniem chromatografii cieczowej sprzężonej ze spektrometrią mas (LC/MS/MS)”.

Pozostałe osiągnięcia naukowe

- Dotyczą one różnych aspektów klinicznych populacji po transplantacji nerki i wątroby oraz kazuistyki. Można je podsumować dzieląc na poszczególne grupy tematyczne w następujący sposób:
- Przeanalizowano, zastosowanie NGAL jako markera funkcji i uszkodzenia nerek u biorców przeszczepu wątroby (*Hryniewiecka i wsp., Transplant Proc 2014;46:2572*), a także zmienność liczby płytek krwi w ciągu pierwszego roku po transplantacji wątroby jako potencjalnego czynnika prognostycznego ryzyka zgonu (*Jarmulski i wsp., Ann Hepatol 2020;19:417*).
- Opisano wpływ niewydolności wątroby na wewnątrzwątrobową eliminację IL-6, czynnika martwicy nowotworu alfa, czynnika wzrostu hepatocytów i czynnika wzrostu transformującego beta (*Porowski i wsp., Biomed Res Int 2015;2015:934065*).
- Analizowano zakażenia układu moczowego u biorców narządów unaczynionych i skuteczność stosowanych antybiotyków (*Wilkowski i wsp., Ann Transplant 2023;28:e939258, Wilkowski i wsp., Przegl Epidemiol 2023;77:127*), znaczenie nosicielstwa w przewodzie pokarmowym szczepów *K. pneumoniae* produkujących beta-laktamazy o rozszerzonym spektrum (ESBL) u biorców przeszczepu nerki (*Wilkowski i wsp., Transplant Proc 2018;50:1874*), oraz oceniono strategię

postępowanie w przypadku zakażenia CMV w ośrodkach europejskich w dobie diagnostyki (Navarro i wsp., *Transpl Infect Dis* 2017;19).

- Poddano również analizie statystycznej dane epidemiologiczne za lata 1998-2015 dotyczące biorców nerki z chorobami reumatycznymi na podstawie danych rejestrowych (Ciszek i wsp., *Transplant Proc* 2018;50:1654), oraz wyniki leczenia dożylnym podawaniem immunoglobulin w ostrym odrzucaniu zależnym od przeciwciał u biorców nerek (Bujnowska i wsp., *Transplant Proc* 2018;50:1720).
- Ostatnia grupa prac skupia się na wirusowym zapaleniu typu wątroby typu C w populacji biorców przeszczepu wątroby. Oceniono w nich wpływ raka wątrobowokomórkowego na skuteczność leczenia przeciwwirusowego hepatitis C (Cieciura i wsp., *Transplant Proc* 2020;52:2450 ; Cieciura i wsp., *Transplant Proc* 2020;52:2468), użyteczność elastografii fali poprzecznej w nieinwazyjnej diagnostyce marskości wątroby przeszczepionej z nawrotem hepatitis C (Cieciura i wsp., *Transplant Proc* 2020;52:2480), a także wpływ skutecznego leczenia nawrotu hepatitis C na wydolność fizyczną (Wojtowicz i wsp., *Transplant Proc* 2018;50:2027).
- Prace kazuistyczne dotyczące regresji stadium 5 przewlekłej choroby nerek po wymianie zastawki aorty u biorcy przeszczepu nerki (Hryniewiecka i wsp., *BMC Cardiovasc Disord* 2020;20:20), oraz przypadku zespołu nawracającej gorączki związanej z receptorem TNF z obecnością nowej mutacji w genie TNFRSF1A w rodzinie chorego z amyloidozą (Żegarska i wsp., *J Clin Med* 2021;10:465).

Istotnym elementem jej dorobku naukowego jest także autorstwo i współautorstwo 51 rozdziałów w podręcznikach.

Współpracowała naukowo z następującymi ośrodkami:

1. Środowiskowa Pracownia Spektrometrii Mas Zakładu Biofizyki Instytutu Biochemii i Biofizyki Polskiej Akademii Nauk, Klinika Chirurgii Transplantacyjnej i Wątroby UCK WUM i Klinika Chirurgii Ogólnej, Naczyniowej i Transplantacyjnej UCK WUM w ramach projektów "Opracowanie metod: profilowania metabolicznego i ilościowego oznaczania w materiale klinicznym panelu leków immunosupresyjnych, oraz oceny ryzyka podania pacjentowi azatiopryny" i

„Ocena wpływu uwarunkowań genetycznych transportu i metabolizmu leków immunosupresyjnych na stężenia leków immunosupresyjnych i ich metabolitów we krwi pacjentów leczonych immunosupresyjnie z zastosowaniem chromatografii cieczowej sprzężonej ze spektrometrią mas (LC/MS/MS)”.

2. Zakład Immunologii Klinicznej Uniwersyteckiego Centrum Klinicznego Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego w zakresie badań nad zaburzeniami układu immunologicznego u pacjentów poddanych transplantacji narządu unaczynionego.
3. Katedra i Zakład Mikrobiologii Lekarskiej Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego w zakresie tematyki zakażeń układu moczowego u pacjentów leczonych immunosupresyjnie.
4. Klinika Wad Zastawkowych Serca Narodowego Instytutu Kardiologii Stefana kardynała Wyszyńskiego, Państwowego Instytutu Badawczego - w zakresie tematyki chorób układu sercowo-naczyniowego ze szczególnym uwzględnieniem pacjentów po przeszczepieniu narządów unaczynionych.
5. Uniwersyteckie Centrum Zdrowia Kobiety i Noworodka - problemy leczenia immunosupresyjnego u kobiet ciężarnych.
6. Department of Microbiology, School of Medicine, University of Valencia, Hiszpania - w zakresie tematyki zakażeń wirusem CMV u pacjentów po przeszczepieniu narządów unaczynionych.
7. Collaborative Transplant Study (CTS), Institute of Immunology Heidelberg University, Niemcy – w zakresie badań obserwacyjnych z udziałem pacjentów po przeszczepieniu narządów unaczynionych.
8. Uniwersyteckie Centrum Zdrowia Kobiety i Noworodka - współpraca w zakresie tematyki leczenia immunosupresyjnego u kobiet ciężarnych.

Wyniki badań, w których brała udział w tym tych w których była pierwszym autorem prezentowano na zjazdach krajowych i zagranicznych.

Dorobek naukowy dr n. med. Ewy Hryniewieckiej podsumowują następujące parametry bibliometryczne, które potwierdzają wysoką jakość publikacji.

Liczba prac	86
Liczba prac oryginalnych:	28
W tym jako pierwszy lub korespondujący autor	12
Łączna punktacja IF	43,1
Łączna punktacja MEiN	1133
Indeks Hirscha według Scopus:	8
Indeks Hirscha według Web of Science:	7

Działalność dydaktyczna

- Była promotorem 10 prac magisterskich.
- W ramach zatrudnienia na stanowisku adiunkta w Zakładzie Pielęgniarstwa Klinicznego Wydziału Nauk o Zdrowiu WUM koordynowała nauczanie przedmiotów Farmakologia kliniczna i Nowoczesne metody diagnostyki kardiologicznej.
- Była wykładowcą na kursie „Ordynowanie leków i wypisywanie recept” (Zakład Rozwoju Pielęgniarstwa, Nauk Społecznych i Medycznych Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego)
- Współpracowała z wydawnictwem Edra Urban & Partner przy tłumaczeniu publikacji z zakresu medycyny.

Członkostwo w towarzystwach naukowych

Od 2015 należy do Polskiego Towarzystwa Nefrologicznego.

Nagrody i odznaczenie

- 2016 r. - Nagroda Zespołowa Dydaktyczna Trzeciego Stopnia Rektora Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego za zorganizowanie pierwszego w Polsce kursu specjalistycznego dla pielęgniarek i położnych dotyczącego ordynacji leków i wypisywania recept.
- 2021 r. - Odznaczenie Ministra Zdrowia za pracę w Szpitalu Narodowym CSK MSWiA

Wniosek końcowy

Duży dorobek naukowy dr n. med. Ewy Hryniewickiej i jego wysoka jakość wskazują na kreatywność, bardzo dobrą znajomość metodologii naukowej, systematyczność, pracowitość i konsekwentne dążenie do założonego celu. Posiada w swoim dorobku osiągnięcia naukowe, stanowiące znaczny wkład w rozwój transplantologii klinicznej, w tym cykl powiązanych tematycznie artykułów opublikowanych w recenzowanych czasopismach naukowych. Prace te, przedstawione jako rozprawa habilitacyjna całkowicie wypełniają kryteria formalne jakościowe i ilościowe stawiane tego rodzaju rozprawom. Uzyskała również inne oryginalne osiągnięcie badawcze i wykazuje się istotną aktywnością naukową realizowaną w więcej niż jednej uczelni i instytucji naukowej, w tym w instytucjach zagranicznych i *last but not least* jest bardzo doświadczonym specjalistą w zakresie chorób wewnętrznych i nefrologii oraz nauczycielem akademickim. Dorobek naukowo-badawczy oraz dydaktyczno-organizacyjny oceniam pozytywnie i uważam, że spełnione są wszystkie wymogi stawiane kandydatom do stopnia doktora habilitowanego określone wymaganiami określone w art. 219 ust. 1 pkt 2. i 3. Ustawy z dnia 20 lipca 2018 roku (Dz.U.2023.0.742). W związku z wszystkim powyższym, składam wniosek do Wysokiej Rady Wydziału Lekarskiego Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego o dopuszczenie kandydatki do dalszych etapów postępowania habilitacyjnego.

Prof. dr hab. Andrzej Rydzewski