



WARSZAWSKI
UNIwersYTET
MEDYCZNY

ZAKŁAD GENETYKI MEDYCZNEJ

Warszawa, 26.05.2026 r.

dr hab. n. med. Agnieszka Pollak

Zakład Genetyki Medycznej

Warszawski Uniwersytet Medyczny

Recenzja dorobku naukowego i osiągnięcia naukowego dr n. med. Agnieszki Malcher z Instytutu Genetyki Człowieka PAN w Poznaniu w związku z postępowaniem o nadanie stopnia doktora habilitowanego w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu.

Przedstawiona poniżej recenzja została wykonana w związku z decyzją Rady Doskonałości Naukowej nr DRKN.Z3.400.188.2025 i uchwałą Rady Naukowej Instytutu Genetyki Człowieka PAN w Poznaniu z dnia 02.03.2026 r. Do oceny przedstawiono komplet dokumentów związanych z postępowaniem habilitacyjnym przesłany drogą pocztową w formie papierowej oraz elektronicznej zawierający:

- Wniosek przewodni dr n. med. Agnieszki Malcher o przeprowadzenie postępowania habilitacyjnego
- Dane Wnioskodawcy (załącznik nr 1)
- Kopia dyplomu uzyskania stopnia naukowego doktora (załącznik nr 2)
- Autoreferat (załącznik nr 3)

- Wykaz i omówienie osiągnięć naukowych wraz z danymi bibliometrycznymi (załącznik nr 4)
- Kopie pięciu publikacji naukowych stanowiących osiągnięcie naukowe (załącznik nr 5)
- Oświadczenia habilitantki i współautorów o wkładzie w powstanie publikacji stanowiących osiągnięcie naukowe (załącznik nr 6)
- Analiza bibliometryczna (załącznik nr 7)
- Kopie dokumentów poświadczających staże naukowe i nagrody (załącznik nr 8)

I. Informacje o kandydatce do stopnia doktora habilitowanego w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu

Pani Agnieszka Malcher jest absolwentką Uniwersytetu Przyrodniczego im. Adama Mickiewicza w Poznaniu. W 2006 r. ukończyła 3-letnie studia licencjackie na kierunku Biotechnologia, a następnie w 2008 r. po ukończeniu 2-letnich studiów otrzymała tytuł zawodowy magistra na tożsamym kierunku. W 2009 r. ukończyła również podyplomowe studia Menedżerskie w Wyższej szkole Bankowej w Poznaniu. Stopień doktora nauk medycznych w dyscyplinie biologia medyczna uzyskała w Instytucie Genetyki Człowieka PAN w Poznaniu w 2014 roku na podstawie rozprawy zatytułowanej „Identyfikacja genów krytycznych dla procesu spermatogenezy; próba określenia molekularnych markerów azoospermii”, której promotorem był prof. dr hab. Maciej Kurpisz. Rozprawa doktorska została wyróżniona przez Radę Naukową Instytutu Genetyki Człowieka PAN w Poznaniu.

Od 2009 roku do chwili obecnej jest zatrudniona w Instytucie Genetyki Człowieka PAN w Poznaniu, początkowo jako doktorantka, następnie na stanowisku biologa, a obecnie na stanowisku adiunkta. Osiągnięcia naukowe dr n. med. Agnieszki Malcher były wielokrotnie wyróżniane nagrodami: otrzymała nagrodę od Towarzystwa Biologii Rozrodu za najlepszy artykuł opublikowany w 2023 roku (publikacja P2 cyklu), publikacja P1 cyklu została uznana za artykuł o największej liczbie pobrań w roku 2022 przez czasopismo Andrology (Wiley), otrzymała Nagrodę od Polskiej Akademii Nauk za najlepszą oryginalną pracę twórczą w roku 2013 w obszarze nauk medycznych, otrzymała nagrodę IGC PAN za wyróżnienie pracy doktorskiej w 2014r, otrzymała Nagrodę Złota Helisa za plakat przedstawiony podczas IV Polskiego Kongresu Genetyki w 2013r., oraz

stypendium w ramach projektu „Wsparcie stypendialne dla doktorantów kształcących się w kierunkach strategicznych dla rozwoju Wielkopolski”, Poddziałanie 8.2.2 Programu Operacyjnego Kapitał Ludzki, współfinansowanego przez Unię Europejską z Europejskiego Funduszu Społecznego (2012/2013).

II. Szczegółowa ocena osiągnięcia naukowego

Osiągnięcie naukowe dr n. med. Agnieszki Malcher którego wymogi zdefiniowano w art. 219 ust.1 pkt 2 ustawy z dnia 20 lipca 2018 r Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (dz. U. Z 2021 r. Poz. 478 z późn. Zm) stanowi cykl pięciu, powiązanych tematycznie artykułów naukowych, w postaci prac oryginalnych opublikowanych w latach 2019-2025 (P1-P5 wymienionych poniżej), które tworzą cykl naukowy zatytułowany: „*Nowe geny i warianty genetyczne w zaburzeniach spermatogenezy – aspekty diagnostyczne, prognostyczne i terapeutyczne*”

P1. Malcher A, Stokowy T, Berman A, Olszewska M, Jedrzejczak P, Sielski D, Nowakowski A, Yatsenko A, Kurpisz M. Whole genome sequencing identifies new candidate genes for nonobstructive azoospermia. *Andrology*. 2022;10(8):1605-1624.

P2. Malcher A, Graczyk Z, Bauer H, Stokowy T, Berman A, Smolibowski M, Blaszczyk D, Jedrzejczak P, Yatsenko AN, Kurpisz M. *ESX1* gene as a potential candidate responsible for male infertility in nonobstructive azoospermia. *Scientific Reports* 2023;13(1):16563.

P3. Malcher A, Smolibowski M, Stokowy T, Bauer H, Patyk A, Jedrzejczak A, Kostyk J, Graczyk Z, Ibrahim R, Bednarek-Rajewska K, Berger A, Yatsenko AN, Kurpisz M. *TKTL1*: a new candidate gene in non-obstructive azoospermia. *Reproductive BioMedicine Online*. 2025 Mar 4;51(3):104895. Erratum in *Reprod Biomed Online*. 2025 Aug 8:105185.

P4. Malcher A, Kamieniczna M, Rozwadowska N, Stokowy T, Berger A, Jedrzejczak P, Wolski JK, Kurpisz M. *HLA-DQB1* as a potential prognostic biomarker of hormonal therapy in patients with non-obstructive azoospermia. *Reproductive Biology* 2024;24(4):100949.

P5. Malcher A, Jedrzejczak P, Stokowy T, Monem S, Nowicka-Bauer K, Zimna A, Czyżyk A, Maciejewska-Jeske M, Meczekalski B, Bednarek-Rajewska K, Wozniak A, Rozwadowska N, Kurpisz M. Novel Mutations Segregating with Complete Androgen

Insensitivity Syndrome and their Molecular Characteristics. International Journal of Molecular Sciences. 2019;20(21) pii: E5418.

Habilitantka jest pierwszym autorem wszystkich pięciu prac cyklu, a w czterech także autorem współkorespondującym (P1-P4). Z przedstawionej dokumentacji oraz oświadczeń współautorów bezsprzecznie wynika, że Habilitantka pełniła rolę wiodącą w opracowaniu koncepcji badań, projektowaniu eksperymentów, interpretacji danych, pisaniu manuskryptów i pozyskiwaniu finansowania. Całkowity współczynnik wpływu cyklu (IF) cyklu według dokumentacji wynosi 18,456 oraz 620 punktów MINiSW, natomiast łączna liczba cytowań prac P1–P5 podana w dokumentacji wg. Web of Science na dzień 22.10.2025 wynosi 35. Istotnym argumentem świadczącym o jakości cyklu są wspomniane uprzednio wyróżnienia: dla pracy P1 jako artykułu o najwyższej liczbie pobrań w 2022 r. w „Andrology” oraz nagroda Towarzystwa Biologii Rozrodu dla pracy P2 jako najlepszej publikacji z 2023 r. Z punktu widzenia recenzenta jest to cykl bez wątplenia spójny tematycznie, a nie przypadkowy zbiór tekstów połączonych szeroko rozumianą dziedziną medycyny rozrodu. Należy również podkreślić i docenić zaprezentowany proces naukowy przechodzący od identyfikacji wariantów do walidacji funkcjonalnej i aspektów prognostycznych.

Nadrzędnym celem osiągnięcia habilitacyjnego była identyfikacja nowych wariantów genetycznych oraz biomarkerów prognostycznych związanych z zaburzeniami spermatogenezy.

Pierwsza publikacja (P1) jest najmocniejszą i najbardziej wpływową pozycją stanowiącą swoisty rdzeń odkrywczy cyklu. Z zastosowaniem sekwencjonowania całogenomowego (WGS) poszukiwano przyczyny nieobturacyjnej azoospermii (NOA) w grupie 39 mężczyzn w tym u sześciu uprzednio badanych metodą sekwencjonowania eksomowego bez konkluzji. W pracy wykorzystano zaawansowaną analizę bioinformatyczną oraz modelowanie białek. W rezultacie wskazane zostały nowe geny kandydackie dla NOA (*TKTL1*, *IGSF1*, *ZFPM2* i *VCX3A*) zidentyfikowano również szereg patogennych wariantów (w tym nieopisanych) w 20 genach uprzednio powiązanych z niepłodnością. Publikacja potwierdza użyteczność WGS w przypadkach nierozwiązanych wcześniejszą diagnostyką genetyczną i tworzy solidną podstawę dla dalszych badań funkcjonalnych opisywanych w P2 i P3. Istotnym aspektem praktycznym jest efektywna selekcja częstych genów sprawczych dla NOA, która może stanowić podstawę do opracowania ekonomicznych paneli diagnostycznych. Z obowiązku recenzenta zauważam że materiałach pojawiają się niespójności liczbowe dotyczące tej publikacji: w artykule

opisywana jest identyfikacja kandydackich genów u 29/39 pacjentów i sukces diagnostyczny WGS u 5/6 przypadków wcześniej ujemnych w WES, natomiast w autoreferacie podano odpowiednio 25/39 i 4/6.

Kolejne publikacje cyklu P2 i P3 są w mojej ocenie najmocniejszym dowodem odpowiedniej dojrzałości naukowej habilitantki, stanowiąc rozwinięcie i dopełnienie pierwszej pracy z cyklu, wykraczają poza etap identyfikacji wariantu genetycznego i przechodzą do funkcjonalnej oceny roli genu. W P2 wykorzystano aktywację genu *ESX1* metodą CRISPR w linii komórkowej TCam-2 i z zastosowaniem techniki RNA-seq zdefiniowano klaster ponad 50 genów potencjalnie regulowanych przez *ESX1*, w tym wskazując sześć genów kluczowych dla proliferacji i różnicowania komórek. Jednocześnie wykonano analizy RNA-seq porównawcze dla materiału pozyskanego z gonad od pacjentów z azoospermią z i bez wariantów patogennych w *ESX1* uzyskując spójne wyniki. Publikacja potwierdza wniosek o prawdopodobnym udziale genu *ESX1* w procesie spermatogenezy.

Kolejna publikacja (P3) jest najdojrzalszą metodologicznie z pozycji cyklu, z uwagi na wykorzystanie innego modelu komórkowego – zawiesiny pierwotnych komórek pochodzących z gonady męskiej w których uzyskano nadekspresję genu *TKTL1*. To krok bardzo istotny, bo częściowo niweluje ograniczenie z P2 związane z modelem TCam-2 – niewątpliwie jest to użyteczny model komórkowy, ale nie pełny odpowiednik fizjologicznej linii męskich komórek rozrodczych. Po uzyskaniu nadekspresji *TKTL1* w pierwotnych komórkach ludzkiego jądra z zastosowaniem RNA-seq wytypowano klaster genów regulowanych przez *TKTL1*. Analogicznie jak w publikacji P2 wykonano analizy RNA-seq porównawcze dla materiału pozyskanego z gonad od pacjentów z azoospermią z i bez wariantów patogennych w *TKTL1* uzyskując spójne wyniki. Uzyskane wyniki wspierają hipotezę o istotnej roli genu *ESX1* w procesie spermatogenezy.

Publikacja P4 rozwija translacyjny i kliniczny aspekt badań nad pacjentami z NOA. Przedstawia wyniki porównawczej analizy profili ekspresji genów w bioptatach jąder u trzech pacjentów odpowiadających oraz trzech nieodpowiadających na terapię hCG/rFSH, wskazując HLA-DQB1 jako potencjalny biomarker prognostyczny odpowiedzi na leczenie. Próba przełożenia wyników badań genomicznych i transkryptomicznych na decyzje terapeutyczne stanowi istotną wartość aplikacyjną, ponieważ w obszarze NOA racjonalizacja kwalifikacji do leczenia hormonalnego ma bezpośrednie znaczenie kliniczne dla pacjentów.

Jednocześnie jest to publikacja, w której uzyskane wyniki obarczone są największym ryzykiem wynikającym z ograniczonej liczebności badanej grupy. Kohorta obejmująca trzy osoby w każdej z analizowanych grup pozwala na sformułowanie interesującej hipotezy badawczej, jednak nie stanowi podstawy do definiowania ostatecznego markera klinicznego. Habilitantka podkreśla, że praca P4 stanowi rozwinięcie i rozszerzenie wcześniejszego wątku badawczego realizowanego w ramach pracy doktorskiej, co należy ocenić pozytywnie.

Praca P5 dotyczy trzech przypadków całkowitej niewrażliwości na androgeny (CAIS) i identyfikacji nowych wariantów sprawczych w genach *AR* i *CYP11A1* wraz z profilem różnicowej ekspresji genów. Publikacja integruje techniki RNA-seq, sekwencjonowanie Sangera, PCR w czasie rzeczywistym, Western blot oraz immunohistochemię. Tematycznie jest ona nieco dalej od centralnego wątku idiopatycznej NOA niż pozostałe publikacje P1–P4, ale nie wykracza poza obszar badań genetycznych determinant męskiej funkcji gonad i spermatogenezy. W recenzowanym osiągnięciu należy traktować ją jako pracę poszerzającą oś koncepcyjną cyklu o wymiar zaburzeń sygnalizacji androgenowej, a zarazem uznać, że nie przekreśla to spójności cyklu, tylko go nieco poszerza.

Mając na uwadze powyższe uznaję że przedstawione mi do oceny osiągnięcie naukowe dr n. med. Agnieszki Malcher udokumentowane pięcioma publikacjami wnosi istotny wkład do rozwoju dyscypliny naukowej: nauki medycznej i spełnia ustawowy warunek stawiany kandydatom do stopnia naukowego doktora habilitowanego.

III. Ocena pozostałych osiągnięć naukowo- badawczych

Dorobek ogólny habilitantki jest obszerny i ponadprzeciętny na tym etapie kariery. Według wykazu osiągnięć obejmuje on łącznie 46 opublikowanych prac naukowych, w tym 43 artykuły, z czego 42 w czasopiśmie z listy JCR, ponadto jedną monografię i dwa rozdziały w monografiach. W pełnym dorobku po doktoracie widoczne są zarówno publikacje z obszaru biologii rozrodu i genetyki niepłodności, jak i wcześniejszy nurt badań z pogranicza medycyny regeneracyjnej i biologii komórek mięśniowych; po 2018 r. profil badawczy wyraźnie konsoliduje się wokół genetyki zaburzeń spermatogenezy. Sumaryczny IF dorobku dr n. med. Agnieszki Malcher wynosi 154,25, z czego 129,298 po uzyskaniu stopnia doktora, co świadczy o dynamicznym rozwoju potencjału naukowego.

Należy wysoko ocenić również aktywność środowiskową habilitantki, która obejmuje 86 wystąpień konferencyjnych, w tym 12 referatów wygłoszonych na zaproszenie zarówno w kraju, jak i za granicą. Ponadto, habilitantka pełniła funkcje członkowskie w komitetach naukowych i organizacyjnych wielu konferencji oraz należy do kilku prestiżowych polskich i międzynarodowych organizacji oraz towarzystw naukowych, w tym ANDRONET COST. Warto także szczególnie podkreślić szeroko zakrojoną działalność projektową: habilitantka skutecznie kierowała, współtworzyła oraz realizowała projekty finansowane przez Narodowe Centrum Nauki, w tym własne granty z programów PRELUDIUM oraz SONATA. Powyższe fakty jednoznacznie wskazują, że habilitantka jest aktywnym i rozpoznawalnym uczestnikiem środowiska naukowego.

Ponadto w dokumentacji znajduję również istotne dowody aktywności poza jednostką macierzystą: 90-dniowy staż badawczy EMBO w Max Planck Institute for Molecular Genetics w Berlinie, mobilność Erasmus+ na University of Bergen oraz szkoleniowy pobyt na Ondokuz Mayıs University. Wymiernym efektem aktywności poza jednostką są trzy publikacje, w tym dwie zawarte w cyklu habilitacyjnym. Habilitantka wykazuje również znaczącą aktywność na polu recenzenckim, do dnia złożenia wniosku habilitacyjnego wykonała 17 recenzji manuskryptów dla renomowanych czasopism naukowych. Od 2024r. jest ekspertem w Europejskim Centrum Badań nad Jakością, Narodowym Centrum Badań i Rozwoju, Fundacji Nauki Polskiej oraz członkiem Doradczej Komisji Doktoranckiej Instytutu Genetyki Człowieka PAN.

Interesującym i wartościowym aspektem działalności dr Malcher jest współpraca z dwiema prywatnymi klinikami leczenia niepłodności. Tego rodzaju aktywność stanowi istotny pomost pomiędzy działalnością naukową a praktyką kliniczną, sprzyja transferowi wiedzy czego wymiernym efektem są wspólne publikacje oraz projekty badawcze.

Działalność dydaktyczna dr n. med. Agnieszki Malcher obejmuje pełnienie funkcji promotora pomocniczego dwóch rozpraw doktorskich (w tym jednej zakończonej), promotora pięciu prac magisterskich (w tym dwóch ukończonych) oraz dwóch prac licencjackich (ukończonych). Ponadto sprawowała opiekę naukową nad sześcioma ukończonymi pracami dyplomowymi, a także nad 19 praktykantami i stażystami.

Podsumowując, habilitantka wykazuje wysoką aktywność naukową oraz znaczące zaangażowanie w różnorodnych obszarach działalności badawczej. Posiada również udokumentowaną samodzielność w pozyskiwaniu i realizacji projektów grantowych, co łącznie stanowi istotny wkład w rozwój dyscypliny nauki medycznej i spełnia wymagania stawiane kandydatom ubiegającym się o nadanie stopnia doktora habilitowanego.

IV. Wniosek końcowy

Opierając się na przedstawionej dokumentacji stwierdzam że dr nauk med. Agnieszka Malcher spełnia wymogi ubiegania się o stopień naukowy doktora habilitowanego określone w art. 219 ust.1 pkt 2, ustawy z dnia 20 lipca 2018 r Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce. Na tej podstawie wnioskuję do Rady Naukowej Instytutu Genetyki Człowieka PAN w Poznaniu o nadanie dr n. med. Agnieszce Malcher stopnia naukowego doktora habilitowanego w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu, w dyscyplinie nauki medyczne. Mając również na uwadze wysoką wartość naukową osiągnięcia, spójność tematyczną, oraz całokształt działalności naukowej habilitantki, wnoszę o wyróżnienie rozprawy habilitacyjnej.

dr hab. n. med. Agnieszka Pollak