

Warszawa, 17.05.2026

**Recenzja osiągnięć naukowych, w tym cyklu publikacji pt. "Nowe geny i warianty genetyczne w zaburzeniach spermatogenezy – aspekty diagnostyczne, prognostyczne i terapeutyczne" w postępowaniu o nadanie stopnia naukowego doktora habilitowanego w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu, w dyscyplinie nauki medyczne  
dr n. med. Agnieszce Malcher**

Opinia została przygotowana w odpowiedzi na pismo z dnia 13 marca 2026 r. wystosowane przez Zastępcę Dyrektora ds. Naukowych Instytutu Genetyki Człowieka PAN, Panią prof. Małgorzatę Dawidowską informujące o decyzji Rady Doskonałości Naukowej nr DRKN.Z.3400.188.2025 z dn. 14.01.2026 o powołaniu na recenzenta w przewodzie habilitacyjnym dr n. med. Agnieszki Malcher w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu, w dyscyplinie nauki medyczne.

Opinię sporządzono na podstawie art. 219 ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz.U. 2018 poz. 1668 z późn. zm.). Podstawę stanowiła dokumentacja obejmująca informacje dotyczące: (i) osiągnięcia naukowego kandydatki zatytułowanego „Nowe geny i warianty genetyczne w zaburzeniach spermatogenezy – aspekty diagnostyczne, prognostyczne i terapeutyczne” oraz (ii) pozostałego dorobku naukowego, zgodnie z ustawowymi wymogami dotyczącymi postępowania habilitacyjnego.

**1. Ocena przebiegu pracy zawodowej Kandydata.**

Kariera naukowa dr n. med. Agnieszki Malcher związana jest z Instytutem Genetyki Człowieka Polskiej Akademii Nauk (PAN) w Poznaniu, w którym jest obecnie zatrudniona. W 2008 roku ukończyła studia na kierunku biotechnologia na Uniwersytecie im. Adama Mickiewicza w Poznaniu. W 2014 roku uzyskała stopień naukowy doktora nauk medycznych w dyscyplinie biologia medyczna, broniąc wyróżnioną rozprawę doktorską pt. „Identyfikacja genów krytycznych dla procesu spermatogenezy; próba określenia molekularnych markerów azoospermii”. Promotorem pracy był prof. dr hab. n. med. Maciej Kurpisz. Stopień naukowy został nadany przez Radę Naukową Instytutu Genetyki Człowieka PAN. Kandydatka była

zatrudniona w Instytucie kolejno na etacie biologa (2013-2015), a następnie asystenta (od 2015 roku).

Habilitantka od początku kariery aktywnie uczestniczy w realizacji badań naukowych finansowanych ze środków zewnętrznych. Kierowała dwoma grantami Narodowego Centrum Nauki:

PRELUDIUM pt. „*Poszukiwanie nowych genów zaangażowanych w proces spermatogenezy i niepłodność męską*” (lata 2013-2016);

SONATA pt. „*Nowe warianty genetyczne powodujące azoospermię: analiza całego genomu i funkcjonalne badania in vitro*” (lata 2018-2023).

Brała również udział jako główny wykonawca, wykonawca oraz koordynator w licznych grantach i badaniach finansowanych zarówno ze środków zewnętrznych, jak i własnych Instytutu. Otrzymała stypendium w ramach projektu współfinansowanego z Europejskiego Funduszu Społecznego. W 2019 roku została laureatką prestiżowego stypendium EMBO, w ramach którego odbyła trzymiesięczny staż naukowy w renomowanym Max Planck Institute for Molecular Genetics (Department of Developmental Genetics) w Berlinie. Efektem tego pobytu było nabycie unikalnych umiejętności z zakresu zaawansowanych technik molekularnych, które następnie wdrożyła w realizowanych projektach.

Habilitantka aktywnie współpracuje z wieloma krajowymi i zagranicznymi ośrodkami naukowymi, co zaowocowało realizacją wspólnych projektów oraz publikacją licznych prac, w tym wchodzących w skład osiągnięcia naukowego.

Dr n. med. Agnieszka Malcher jest współautorką 46 prac naukowych, w tym 37 prac oryginalnych oraz 4 prac poglądowych. W swoim dorobku posiada 9 publikacji jako pierwsza autorka oraz 7 jako autorka korespondująca. Łączny współczynnik Impact Factor (IF) tych prac wynosi 151,45, natomiast sumaryczna liczba punktów MNiSW to 2730. Indeks Hirscha Habilitantki wynosi 14, a liczba cytacji wynosi powyżej 640.

Dotychczasowe osiągnięcia świadczą o wysokiej aktywności naukowej Habilitantki, pełnej samodzielności w prowadzeniu badań oraz zdolności do skutecznego pozyskiwania funduszy na realizację autorskich projektów. W mojej opinii dotychczasowy przebieg kariery zawodowej oraz dorobek naukowy Habilitantki w pełni spełniają wymagania stawiane w postępowaniach habilitacyjnych.

## 2. Ocena osiągnięcia naukowego będącego podstawą postępowania habilitacyjnego.

Osiągnięcie naukowe pt. „*Nowe geny i warianty genetyczne w zaburzeniach spermatogenezy – aspekty diagnostyczne, prognostyczne i terapeutyczne*” obejmuje pięć publikacji, których nadrzędnym celem było poszukiwanie oraz charakterystyka nowych wariantów genetycznych i biomarkerów prognostycznych związanych z zaburzeniami spermatogenezy. Cykl publikacji posiada łączny współczynnik Impact Factor (IF) wynoszący 18,66, natomiast sumaryczna liczba punktów MNiSW wynosi 620. Cztery prace zostały opublikowane w czasopismach z kwartyła Q1, a jedna w Q3.

- Pierwsza publikacja wykazana w cyklu pt. “*Whole genome sequencing identifies new candidate genes for nonobstructive azoospermia*” została opublikowana w czasopiśmie *Andrology* w roku 2022 (IF: 4.6, MNiSW: 140).
- W roku 2023 w czasopiśmie *Scientific Reports* ukazała się praca pt. “*ESX1 gene as a potential candidate responsible for male infertility in nonobstructive azoospermia*” (IF: 3.8, MNiSW: 140), którą Kandydatka wskazuje jako drugą wchodzącą w cykl publikacji.
- Trzecią publikacją w cyklu jest manuskrypt zatytułowany “*TKTL1: a new candidate gene in nonobstructive azoospermia*”. Praca ukazała się w 2025 r. w *Reproductive BioMedicine Online* (IF: 3.7, MNiSW: 100).
- Czwarta z zaprezentowanych prac pt. “*HLA-DQB1 as a potential prognostic biomarker of hormonal therapy in patients with non-obstructive azoospermia*” została opublikowana w *Reproductive Biology* w 2024 r. (IF: 2.0, MNiSW: 100).
- Ostatnią publikacją wliczaną do cyklu jest praca z roku 2019 pt. “*Novel Mutations Segregating with Complete Androgen Insensitivity Syndrome and their Molecular Characteristics*” opublikowana w *International Journal of Molecular Science* (IF: 4.56, MNiSW: 140).

Należy podkreślić, że wskazane prace to publikacje oryginalne. We wszystkich Habilitantka jest pierwszym autorem, a w czterech z nich pełni dodatkowo funkcję autorki korespondującej. Wkład Habilitantki w powstanie tych prac został szczegółowo opisany w autoreferacie oraz potwierdzony załączonymi oświadczeniami współautorów. Zainteresowania naukowe Habilitantki już od czasu doktoratu dotyczą badań nad molekularnymi czynnikami i mechanizmami zjawiska niepłodności u mężczyzn oraz opracowywania nowych form diagnostycznych, predykcyjnych i terapeutycznych. Bez wątplenia jest to temat ważny oraz uzasadniony pod względem klinicznym i społecznym, ponieważ problem niepłodności dotyka co szóstą parę, a w 50% przypadków diagnoza wskazuje na nieprawidłowe parametry nasienia u mężczyzn jako źródło problemu. W swoich

badaniach Habilitantka stosuje panel zaawansowanych technik molekularnych pozwalających na manipulację na poziomie genów (CRISPR) oraz metody immunocytochemiczne. Istotnym narzędziem badawczym są również wielkoskalowe analizy sekwencjonowania zarówno RNA, jak i DNA. W pracach wykorzystuje zarówno próbki kliniczne pobrane od pacjentów, jak i modele *in vitro* oraz *in vivo*.

Pierwsze trzy prace z cyklu stanowiły wynik badań finansowanych w ramach kierowanego przez Habilitantkę grantu SONATA oraz efekt współpracy z ośrodkiem naukowym w USA. W pracy nr 1 (*Whole genome sequencing identifies new candidate genes for nonobstructive azoospermia*) Kandydatka podjęła się identyfikacji nowych czynników genetycznych mogących przyczyniać się do rozwoju azoospermii nieobstrukcyjnej (NOA). Jest to najpoważniejsza forma niepłodności męskiej, charakteryzująca się brakiem plemników w ejakulacie na skutek zaburzeń procesu spermatogenezy. W badaniach wykorzystowała technikę sekwencjonowania całego genomu (WGS), analizy *in silico*, modelowanie białek, ocenę znaczenia klinicznego oraz techniki immunochemiczne. Analizy przeprowadzono na materiale pobranym od 39 pacjentów. W wyniku przeprowadzonych eksperymentów Habilitantka zidentyfikowała warianty strukturalne (CNV) oraz warianty pojedynczych nukleotydów w genach nieopisanych dotąd w kontekście NOA. Odkryła 8 nowych wariantów patogennych w 4 nowych genach, w tym w genie *TKTL1*. Dodatkowo zidentyfikowała liczne mutacje w 20 innych genach związanych z niepłodnością, w tym nowe warianty w genie *ESX1* powiązanych z NOA. Oba te geny są zlokalizowane na chromosomie X i ulegają silnej ekspresji w gonadach męskich. W obrębie wspomnianych genów Habilitantka opisała warianty przyczynowe: w genie *ESX1* (c.1040C>G/p.Pro347Arg oraz c.1042C>G/p.Leu348Val), natomiast w genie *TKTL1* (c.268\_268delG/p.Asp90Metfs\*35 oraz c.1601A>G/p.Glu534Gly). Zidentyfikowała również warianty w licznych genach, które nie były dotychczas badane pod kątem płodności. Konsekwencją tych obserwacji były badania opisane w kolejnych dwóch publikacjach, w których Kandydatka podjęła się przeprowadzenia analiz funkcjonalnych dotyczących genów *ESX1* oraz *TKTL1* w celu zdefiniowania molekularnego mechanizmu ich działania oraz ich wpływu na proces spermatogenezy.

W pracy nad genem *ESX1* (publikacja nr 2: *ESX1 gene as a potential candidate responsible for male infertility in nonobstructive azoospermia*) Habilitantka posłużyła się m.in. technologią CRISPR w celu aktywacji tego genu, a także metodami immunochemicznymi oraz wielkoskalową analizą transkryptomu (RNA-seq). Badania prowadziła z wykorzystaniem modelu komórkowego *in vitro*. Wykazała, że gen *ESX1* reguluje spermatogenezę poprzez

kontrolę proliferacji i różnicowania komórek w spermatocyty. Uzyskane dane sugerują, że proces ten wynika z interakcji białka ESX1 z czynnikami transkrypcyjnymi NANOG i ELF3, które są kluczowymi regulatorami wspomnianych procesów komórkowych.

W kolejnej publikacji (praca nr 3: *TKTL1: a new candidate gene in nonobstructive azoospermia*) Habilitantka podjęła się analizy roli genu *TKTL1* w patogenezie NOA. Projekt ten stanowił bezpośrednią kontynuację pracy nr 1, w której zaraportowała dwa nowe warianty genetyczne wykryte u 2 z 39 pacjentów z NOA, u których doszło do zatrzymania spermatogenezy na wczesnym etapie. Wspomniane zmiany to warianty c.268\_268delG/p.Asp90Metfs\*35 oraz c.1601A>G/p.Glu534Gly w genie *TKTL1*. W celu określenia roli tego genu Habilitantka wykorzystwała komórki gametogeniczne oraz techniki CRISPR, immunodetekcji i sekwencjonowania RNA-seq. W wyniku nadekspresji genu *TKTL1* oraz następującej po niej analizie profilu ekspresyjnego wyznaczyła panel genów potencjalnie regulowanych przez ten czynnik. Były to geny zaangażowane w kluczowe procesy komórkowe, tj. proliferacja i apoptoza.

Podzielam konkluzję, że wyniki te świadczą o istotnej roli genu *TKTL1* w regulacji podziałów komórek gametogenicznych na wczesnym etapie różnicowania. Przedstawione wyniki dostarczyły nowych informacji o nieznanych dotychczas wariantach o potencjale diagnostycznym u pacjentów z NOA. Opisane prace mają charakter nowatorski i istotnie poszerzają wiedzę na temat interakcji genów *ESX1* oraz *TKTL1*, a tym samym ich funkcji w procesie prawidłowej spermatogenezy.

W pracy nr 4 (*HLA-DQB1 as a potential prognostic biomarker of hormonal therapy in patients with non-obstructive azoospermia*) Habilitantka opisała badania wykonane na unikatowym materiale, próbkach pochodzących od osób z zespołem całkowitej niewrażliwości na androgeny. Celem pracy była analiza pod kątem genów potencjalnie zaangażowanych w proces spermatogenezy, które dotychczas nie były badane w kontekście męskiej niepłodności. Habilitantka oceniła wartość prognostyczną genu *HLA-DQB1* w szacowaniu odpowiedzi pacjentów z NOA na leczenie gonadotropinami (hCG/FSH). Porównała poziom ekspresji tego genu u chorych dobrze reagujących na zastosowaną terapię hormonalną oraz u pacjentów niereagujących na leczenie. Wykazała, że ekspresja genu *HLA-DQB1* była istotnie wyższa w grupie pacjentów nieodpowiadających na terapię. Dodatkowo, na podstawie przeprowadzonych analiz sekwencjonowania, u pacjentów wykazujących pozytywną odpowiedź na leczenie stwierdzono obecność układu heterozygotycznego. Wyniki te niosą za sobą potencjał aplikacyjny w praktyce medycznej. Ocena statusu molekularnego (poziomu

ekspresji oraz wariantu genu *HLA-DQB1*) może wspomóc ocenę skuteczności długotrwałej terapii gonadotropinowej. Kandydatka wskazała ponadto panel dodatkowych genów ulegających nadekspresji pod wpływem leczenia hormonalnego, sugerując ich potencjalną użyteczność w prognozowaniu odpowiedzi klinicznej u pacjentów z azoospermią nieobstrukcyjną.

W ostatniej publikacji z cyklu (praca nr 5: *Novel Mutations Segregating with Complete Androgen Insensitivity Syndrome and their Molecular Characteristics*) Habilitantka poddała analizie unikatowe próbki pochodzące od osób z zespołem całkowitej niewrażliwości na androgeny w celu identyfikacji nowych genów zaangażowanych w proces spermatogenezy. Jest to rzadkie, wrodzone zaburzenie rozwoju płci, charakteryzujące się upośledzeniem procesu spermatogenezy, które objawia się szerokim spektrum cech żeńskich u osób z prawidłowym kariotypem męskim. Materiał badawczy stanowiły próbki pobrane od trzech niezależnych chorych oraz materiał kontrolny pozyskany od osób zdrowych. Jako główne techniki badawcze wykorzystano sekwencjonowanie wielkoskalowe DNA/RNA oraz metody immunochemiczne. W pierwszej z badanych próbek Habilitantka zidentyfikowała nową mutację w genie kodującym receptor androgenowy (AR) zlokalizowaną w pierwszym egzonie, w domenie transaktywacyjnej (w pozycji c.840delT). W drugim materiale wykryła niesynonimiczną mutację w pozycji c.2491C>T genu AR, umiejscowioną w domenie wiążącej ligand. Z kolei w trzeciej próbce opisała nową, heterozygotyczną mutację polegającą na substytucji glicyny na treoninę (w pozycji c.73G>T) w genie kodującym desmolazę cholesterolową (*CYP11A1; cytochrome P450 family 11 subfamily A member 1*). Enzym ten bierze udział w kluczowej reakcji syntezy hormonów steroidowych. Wskazała, że zidentyfikowana mutacja prowadziła do obniżenia poziomu testosteronu u pacjenta, a w konsekwencji do osłabienia jego wiązania z receptorem androgenowym i dezaktywacji szlaku sygnałowego AR. Dodatkowo Habilitantka dowiodła, że profile ekspresji genów w próbach badanych istotnie różnią się od grupy kontrolnej. Zidentyfikowała zmiany ekspresji genów, które dotychczas nie były analizowane w kontekście zespołu niewrażliwości na androgeny ani spermatogenezy, lecz których funkcja może mieć kluczowe znaczenie dla zdolności reprodukcyjnych. Co istotne, wśród genów potencjalnie regulowanych przez receptor androgenowy zidentyfikowała opisane we wcześniejszych pracach geny *ESX1* i *TKTL1*. Przeprowadzone badania pozwoliły na wskazanie nowych wariantów genetycznych oraz genów zaangażowanych w rozwój zaburzeń różnicowania płci i niepłodności męskiej.

Podsumowując, oceniane publikacje oraz opisane w nich wyniki mają charakter translacyjny. Habilitantka zidentyfikowała nowe geny i warianty molekularne kluczowe dla lepszego zrozumienia etiologii azoospermii nieobstrukcyjnej (NOA). Przedstawione prace cechują się wysoką oryginalnością, pozwalając na głębsze poznanie interakcji genetycznych oraz funkcji poszczególnych genów w procesie spermatogenezy. Odkrycia te niosą za sobą istotny potencjał aplikacyjny, mogą bowiem posłużyć zarówno do projektowania nowych strategii leczniczych, jak i do prognozowania skuteczności już istniejących terapii.

### **3. Ocena pozostałego (nie wchodzącego w skład dzieła) dorobku naukowego**

Wśród publikacji niewchodzących w skład głównego osiągnięcia naukowego Habilitantka jest współautorką około 30 prac oryginalnych (w tym 2 jako pierwsza autorka), 4 prac przeglądowych, 2 opisów przypadków oraz 1 monografii. W trzech pracach opublikowanych przed doktoratem pełni funkcję pierwszej autorki, natomiast w dwóch, wydanych w 2025 roku, jest autorką korespondującą. Habilitantka brała udział m.in. w badaniach nad proteomem ludzkiego plemnika, komórkami macierzystymi oraz związkiem niepłodności męskiej z występowaniem wariantów receptora androgenowego. W zakresie biologii komórek macierzystych była wykonawczynią w wielu projektach dotyczących m.in. transplantacji mioblastów szkieletowych w leczeniu kardiomiopatii o podłożu niedokrwinnym i idiopatycznym, roli mioblastów w medycynie regeneracyjnej oraz pozycjonowania chromosomów w różnicujących się komórkach macierzystych pochodzenia mięśniowego. Wkład Habilitantki w realizację tych projektów w pełni potwierdza współautorstwo licznych publikacji.

Moja ocena pozostałego dorobku naukowego Habilitantki jest pozytywna. Dorobek publikacyjny jest znaczący i potwierdza wysoką aktywność naukową Habilitantki na wielu polach badawczych. Badania, w które angażuje się Kandydatka, mają charakter nowatorski oraz niosą istotną wartość naukową i kliniczną.

### **4. Ocena działalności dydaktycznej i organizacyjnej**

Dr n. med. Agnieszka Malcher wykazuje dużą aktywność dydaktyczną, w ramach której pełni/pełniła rolę promotorki pomocniczej w dwóch przewodach doktorskich, a także opiekunki naukowej pięciu prac magisterskich oraz dwóch licencjackich. W latach 2017–2023 wielokrotnie angażowała się w opiekę naukową nad praktykantami oraz stażystami. Ponadto organizuje spotkania integracyjne dla młodych badaczy, jak również warsztaty i wykłady

propagujące wiedzę naukową wśród dzieci i młodzieży. Habilitantka odbyła także dwa krótkie staże szkoleniowe (w 2021 oraz 2023 roku) w ramach programu Erasmus+, podczas których aktywnie uczestniczyła jako wykładowczyni, prezentując cykl prelekcji poświęconych tematyce niepłodności. Były to pobyty na Ondokuz Mayıs University w Samsun (Turcja) oraz na University of Bergen (Norwegia). Aktywnie uczestniczy w ogólnopolskich oraz międzynarodowych konferencjach poświęconych tematyce płodności mężczyzn i biologii rozrodu. Kilukrotnie wchodziła w skład komitetów organizacyjnych sympozjów oraz zjazdów naukowych. Habilitantka jest również członkinią wielu renomowanych towarzystw naukowych oraz zespołów ekspertów wiodących polskich i europejskich instytucji, takich jak Narodowe Centrum Badań i Rozwoju (NCBR), Europejskie Centrum Badań Jakości czy Fundacja na rzecz Nauki Polskiej (FNP). Aktywnie recenzuje także publikacje naukowe w czasopismach z bazy JCR (Journal Citation Reports). Habilitantka wykazuje dużą aktywność w pracy na rzecz macierzystej jednostki. Aktualnie zasiada m.in. w Radzie Programowej w dyscyplinie nauki medyczne Instytutu Genetyki Człowieka PAN oraz przewodniczy Radzie Młodych Naukowców tego Instytutu.

Przedstawione dokonania dydaktyczno-organizacyjne Habilitantki są bogate i świadczą o dużym zaangażowaniu Kandydatki w kształcenie kadr naukowych, studentów i młodzieży, jak również w życie Instytutu. Osiągnięcia z zakresu działalności dydaktycznej i organizacyjnej oceniam wysoko i stwierdzam, że w pełni odpowiadają one wymaganiom ustawowym.

## **5. Wniosek końcowy**

W oparciu o przedstawione materiały pozytywnie oceniam przedstawiony do oceny dorobek naukowy, w tym osiągnięcie zatytułowane: *"Nowe geny i warianty genetyczne w zaburzeniach spermatogenezy – aspekty diagnostyczne, prognostyczne i terapeutyczne"*, będące podstawą postępowania habilitacyjnego.

Stwierdzam, że Pani dr n. med. Agnieszka Malcher spełnia ustawowe wymogi stawiane kandydatom do stopnia doktora habilitowanego.

Pozytywnie opiniuję wniosek Pani dr. n. med. Agnieszki Malcher o nadanie stopnia doktora habilitowanego w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu, w dyscyplinie nauki medyczne, i wnoszę do Wysokiej Rady Naukowej Instytutu Genetyki Człowieka Polskiej Akademii Nauk o dopuszczenie Pani dr. n. med. Agnieszki Malcher do dalszych etapów postępowania habilitacyjnego.