

Dr hab. n.med. Joanna Pancewicz  
Uniwersytet Medyczny w Białymstoku  
Zakład Histologii i Embriologii  
ul. Waszyngtona 13, 15-269 Białystok  
e-mail: joanna.pancewicz@umb.edu.pl

Białystok, dnia 20.04.2026

**Ocena dorobku naukowego, osiągnięć dydaktycznych i organizacyjnych dr n. med.  
Agnieszki Malcher w związku z postępowaniem o nadanie stopnia naukowego doktora  
habilitowanego.**

**Rozwój naukowy i zawodowy Habilitanta:**

Dr n.med. Agnieszka Malcher w 2006 roku ukończyła 3-letnie studia licencjackie na kierunku biotechnologia na Uniwersytecie im. Adama Mickiewicza w Poznaniu, następnie kontynuowała naukę na tej samej uczelni, uzyskując w 2008 roku tytuł magistra biotechnologii na podstawie pracy pt. „Ocena zdolności wybranych szczepów z rodzaju *Lactobacillus* do wykorzystywania dekstryn żółtych jako źródła węgla”. W 2009 roku Dr Malcher ukończyła Podyplomowe Studia Menedżerskie w Wyższej Szkole Bankowej w Poznaniu.

W 2014 roku uzyskała stopień naukowy doktora nauk medycznych w dyscyplinie biologia medyczna w Instytucie Genetyki Człowieka PAN. Rozprawa doktorska pt. „Identyfikacja genów krytycznych dla procesu spermatogenezy; próba określenia molekularnych markerów azoospermii”, przygotowana pod opieką promotora prof. dr. hab. Macieja Kurpisza oraz promotora pomocniczego dr hab. Natalii Rozwadowskiej, prof. IGC PAN, została wyróżniona przez Radę Naukową Instytutu.

Przebieg zatrudnienia Habilitantki jest ściśle związany z Instytutem Genetyki Człowieka PAN w Poznaniu. W latach 2009–2013 realizowała tam badania jako doktorantka w ramach Środowiskowego Studium Doktoranckiego przy Instytucie Chemii Bioorganicznej PAN. Od 2013 do 2015 roku była zatrudniona na stanowisku biologa, a od 2015 roku do chwili obecnej pracuje w Instytucie Genetyki Człowieka PAN na stanowisku adiunkta.

**Recenzja osiągnięcia naukowego pt. „Nowe geny i warianty genetyczne w zaburzeniach spermatogenezy – aspekty diagnostyczne, prognostyczne i terapeutyczne”**

Osiągnięcie naukowe stanowi cykl pięciu powiązanych tematycznie artykułów oryginalnych opublikowanych w recenzowanych czasopismach w latach 2019-2025 o łącznej wartości współczynnika Impact Factor 18.456 (wg Web of Science) oraz łącznej liczby punktów ministerialnych 620 (wg Ministerstwa Nauki i Szkolnictwa Wyższego, MNiSW).

Przedłożony do oceny cykl oryginalnych artykułów naukowych koncentruje się na poszukiwaniu genetycznych markerów molekularnych u pacjentów z zaburzeniami spermatogenezy, ze szczególnym uwzględnieniem idiopatycznej azoospermii nieobstrukcyjnej (iNOA). Realizacja tego celu objęła analizę wyników sekwencjonowania całego genomu (WGS) u pacjentów, u których wcześniejsze badania nie pozwoliły na wykrycie wariantów przyczynowych. Istotnym elementem prac było badanie roli nowo zidentyfikowanych genów ESX1 i TKTL1 w modelach komórek gametogenicznych z wykorzystaniem systemu CRISPR oraz analizy transkryptomu. Ponadto Habilitantka podjęła próbę oceny ekspresji genu HLA-DQB1 jako potencjalnego markera prognostycznego skuteczności terapii gonadotropinami oraz przeprowadziła identyfikację wariantów genetycznych w unikatowych próbkach od osób z zespołem całkowitej niewrażliwości na androgeny (CAIS). We wszystkich pracach składających się na cykl Habilitantka pełni funkcję pierwszego autora, co jednoznacznie wskazuje na jej kluczowy udział w realizacji badań. Ponadto, w czterech z tych publikacji występuje jako autor korespondujący.

#### **Publikacja Nr 1 osiągnięcia naukowego pt. "Whole genome sequencing identifies new candidate genes for nonobstructive azoospermia"**

W Publikacji Nr 1 Habilitantka podjęła próbę analizy podłoża genetycznego nieobstrukcyjnej azoospermii (NOA), wykorzystując zaawansowane techniki sekwencjonowania całego genomu (WGS). W hipotezie badawczej założono, że zastosowanie WGS pozwoli na identyfikację wariantów przyczynowych u pacjentów, u których rutynowa diagnostyka oraz sekwencjonowanie całego egzomu (WES) nie przyniosły rozstrzygnięcia. Dzięki zastosowaniu platformy Illumina HiSeq X oraz rygorystycznej ścieżki analiz bioinformatycznych i ocen in silico, Habilitantka zidentyfikowała nowe warianty pojedynczych nukleotydów (SNV) u 25 z 39 badanych pacjentów.

Szczególne wartości naukowe mają wyniki dotyczące identyfikacji nowych SNV w genach nieopisanych w kontekście NOA, określone jako nowe warianty patogenne (8 wariantów genetycznych w 4 nowych genach – TKTL1, IGSF1, ZFP2, VCX3A). Zidentyfikowano też 30 wariantów w 20 genach związanych z niepłodnością, w tym nowe warianty w genach powiązanych z NOA, tj. ESX1, TEX14, MEIOB, USP9Y, MEI1, PIWIL1, DNAH1, FANCM. Ponadto ujawniono 13 wariantów w 20 genach, które nie były dotąd badane w płodności, a które mogą być zaangażowane w proces spermatogenezy.

Habilitantka wykazała obecność ultra-rzadkich wariantów w genach zlokalizowanych na chromosomie X – ESX1 oraz TKTL1 – które ulegają silnej ekspresji w gonadach męskich. Na uwagę zasługuje fakt, że dla wybranych wariantów przeprowadzono modelowanie strukturalne białek, co pozwoliło na wykazanie mechanizmu ich patogenności, m.in. poprzez destabilizację fałdowania domen białkowych czy powstawanie przedwczesnych kodonów STOP.

Jak podkreśla Habilitantka, uzyskane wyniki nie tylko rozszerzają listę genów związanych z męską niepłodnością, ale mają również istotny potencjał aplikacyjny. Proponowane przez Autorkę podejście może stać się fundamentem dla nowoczesnych paneli diagnostycznych.

### **Publikacja Nr 2 osiągnięcia naukowego pt. "ESX1 gene as a potential candidate responsible for male infertility in nonobstructive azoospermia"**

W Publikacji Nr 2 Habilitantka skoncentrowała się na weryfikacji funkcjonalnej wariantów genetycznych zidentyfikowanych w genie ESX1. Z uwagi na istotne różnice międzygatunkowe (34% różnicy sekwencji między człowiekiem a myszą), uniemożliwiające wykorzystanie standardowych modeli zwierzęcych, Autorka zastosowała nowatorskie podejście badawcze oparte na ludzkiej linii komórkowej TCam-2 oraz systemie aktywacji genów CRISPR/dCas9-VPR.

W ramach przeprowadzonych analiz *in silico* Habilitantka wykazała, że zidentyfikowane warianty (c.1040C>G oraz c.1042C>G) lokalizują się w regionie powtórzeń bogatym w prolinę (PRR), co może zaburzać funkcjonowanie białka ESX1. Kluczowym osiągnięciem badawczym opisanym w tej pracy było skuteczne wymuszenie ekspresji genu ESX1 w modelu komórkowym, co pozwoliło na przeprowadzenie analizy sekwencjonowania RNA (RNA-seq). Dzięki temu wyłoniono sieć ponad 50 genów potencjalnie regulowanych przez ESX1, w tym 6 kluczowych markerów (m.in. NANOG, CCND1, CXCR4), których ekspresja uległa zmianie również w materiale klinicznym pochodzącym od pacjentów z azoospermią.

Na podstawie uzyskanych wyników Habilitantka sformułowała oryginalną tezę dotyczącą roli ESX1 jako regulatora transkrypcji wpływającego na równowagę między proliferacją a różnicowaniem komórek gametogenicznych. Badania te stanowią istotny wkład w zrozumienie molekularnych mechanizmów spermatogenezy u człowieka i potwierdzają zasadność włączenia genu ESX1 do paneli diagnostycznych w medycynie rozrodu.

### **Publikacja Nr 3 osiągnięcia naukowego pt. "TKTL1: a new candidate gene in non-obstructive azoospermia"**

W Publikacji Nr 3 Habilitantka kontynuowała zaawansowane badania funkcjonalne, koncentrując się na genie TKTL1, gdzie zidentyfikowano dwa ultra-rzadkie warianty (c.268\_268delG oraz c.1601A>G) u pacjentów z zatrzymaniem spermatogenezy na wczesnym etapie. Podobnie jak w przypadku genu ESX1, Recenzowana wykazała brak przydatności modelu mysiego dla tego konkretnego genu (brak defektów reprodukcyjnych u myszy typu knockout), co uzasadniło konieczność opracowania nowatorskiego modelu opartego na ludzkich komórkach.

Na uwagę zasługuje fakt, że Autorka, dążąc do jak największej wiarygodności wyników, dokonała optymalizacji modelu badawczego. Ze względu na niewystarczającą wydajność systemu CRISPR w linii TCam-2, wywołano nadekspresję genu TKTL1 z wykorzystaniem wektora lentiwirusowego w zawiesinie pierwotnych komórek pochodzących z ludzkiej gonady męskiej (hTPc). Takie podejście znacząco podnosi wartość merytoryczną pracy, przybliżając uzyskane wyniki do rzeczywistych warunków fizjologicznych panujących w jądrze.

Wykorzystując analizę RNA-seq oraz walidację na materiale klinicznym (bioptyaty jąder), Habilitantka zidentyfikowała geny regulowane przez TKTL1, w tym kluczowe regulatory

cyklu komórkowego: CSF3, HERC5, HES1 oraz HSPA1B. Wyniki te pozwoliły na sformułowanie istotnego wniosku naukowego: gen TKTL1 pełni kluczową rolę w utrzymaniu populacji komórek gametogenicznych poprzez regulację ich proliferacji na wczesnych etapach różnicowania.

**Publikacja Nr 4 osiągnięcia naukowego pt. "HLA-DQB1 as a potential prognostic biomarker of hormonal therapy in patients with non-obstructive azoospermia".**

W Publikacji Nr 4 Habilitantka podjęła niezwykle istotny z punktu widzenia klinicznego problem prognozowania skuteczności terapii hormonalnej (hCG/FSH) u pacjentów z azoospermią nieobstrukcyjną. Obecnie leczenie to stosowane jest często bez jasnych przesłanek prognostycznych, co przy niskiej skuteczności (ok. 30%) naraża większość mężczyzn na długotrwałe i kosztowne procedury bez gwarancji sukcesu.

Wykorzystując mikromacierze ekspresyjne oraz sekwencjonowanie metodą Sangera, Habilitantka przeprowadziła pionierskie badania porównawcze profilu transkryptomycznego pacjentów odpowiadających oraz nieodpowiadających na stymulację gonadotropinami. Kluczowym osiągnięciem tej części pracy było zidentyfikowanie genu HLA-DQB1 jako potencjalnego biomarkera prognostycznego. Habilitantka wykazała, że zarówno poziom ekspresji tego genu, jak i heterozygotyczność względem tego genu występowała wyłącznie u mężczyzn reagujących na leczenie.

Szczególną wartość w kontekście dowodowym ma opisany przez Autorkę przypadek pacjenta, u którego po raz pierwszy udokumentowano zmiany ekspresji ponad 600 genów (w tym kluczowych dla spermiogenezy) zachodzące bezpośrednio pod wpływem terapii. Wyniki te nie tylko potwierdzają skuteczność stymulacji hormonalnej na poziomie molekularnym, ale przede wszystkim stwarzają realną perspektywę wdrożenia diagnostyki predykcyjnej. Jak słusznie zauważa Dr Malcher, wprowadzenie oznaczeń wariantu HLA-DQB1 do rutynowej praktyki klinicznej pozwoliłoby na personalizację leczenia, ograniczając interwencje medyczne do grupy pacjentów o wysokim prawdopodobieństwie sukcesu terapeutycznego.

**Publikacja Nr 5 osiągnięcia naukowego pt. "Novel Mutations Segregating with Complete Androgen Insensitivity Syndrome and their Molecular Characteristics".**

W Publikacji Nr 5 Habilitantka podjęła unikatową tematykę badawczą, wykorzystując rzadki materiał kliniczny pochodzący od osób z zespołem całkowitej niewrażliwości na androgeny (CAIS). Badania te pozwoliły na spojrzenie na proces ludzkiej spermatogenezy z nowej perspektywy – poprzez analizę skutków całkowitego zablokowania sygnalizacji androgenowej.

W ramach pracy Autorka zidentyfikowała trzy nowe, dotychczas nieopisane podłoża molekularne CAIS: dwie mutacje w genie receptora androgenowego (AR) – prowadzące do braku białka lub jego błędnej lokalizacji komórkowej – oraz nową mutację w genie CYP11A1, wpływająca na biosyntezę steroidów. Tak szczegółowa charakterystyka fenotypowo-genotypowa stanowi istotny wkład w diagnostykę molekularną zaburzeń rozwoju płci (DSD).

Kluczowym osiągnięciem naukowym w kontekście całego cyklu prac było jednak przeprowadzenie globalnej analizy transkryptomicznej (RNA-seq) gonad osób z CAIS. Habilitantka wykazała istnienie wspólnego wzorca ekspresji genów charakterystycznego dla CAIS, niezależnie od pierwotnej przyczyny genetycznej. Co niezwykle istotne, Autorka zidentyfikowała grupę genów, których ekspresja jest bezpośrednio lub pośrednio regulowana przez receptor androgenowy. Wśród nich znalazły się geny ESX1 oraz TKTL1, co stanowi potwierdzenie wyników uzyskanych we wcześniejszych etapach dorobku (P1–P3). Dodatkowo, wytypowanie nowych markerów, takich jak FOXJ1 czy CCNB2, otwiera kolejne ścieżki badawcze w analizie zdolności reprodukcyjnych mężczyzn.

Podsumowując, oceniany cykl publikacji stanowi spójne i wartościowe osiągnięcie naukowe, spełniające wszystkie wymogi formalne i merytoryczne postępowania awansowego. Autorka wykazała się biegłością w stosowaniu zaawansowanych metod badawczych, co przełożyło się na wysoką jakość opracowania i prawidłową interpretację wyników

### **Ocena dorobku naukowego:**

Dorobek publikacyjny Habilitantki obejmuje łącznie 46 prac, w tym aż 42 artykuły w czasopismach z listy JCR. Sumaryczny wskaźnik Impact Factor wynoszący 151,45 oraz 2730 punktów MNiSW świadczą o wysokiej jakości prowadzonych badań. Znacząca liczba prac jako pierwszy autor oraz autor korespondujący/współ-korespondujący potwierdza samodzielność naukową i wiodącą rolę w zespołach badawczych. Wysoka wartość indeksu Hirscha (14) przy znaczącej liczbie cytowań (706) stanowi obiektywny dowód na istotny wpływ osiągnięć naukowych Habilitantki na rozwój reprezentowanej przez nią dyscypliny

### **Osiągnięcia organizacyjne i dydaktyczne:**

Dr n. med. Agnieszka Malcher wykazuje się bardzo wysoką aktywnością w pozyskiwaniu zewnętrznych środków na badania. Była kierownikiem dwóch projektów finansowanych przez NCN (SONATA, PRELUDIUM) oraz koordynatorem zadań w licznych prestiżowych grantach (m.in. Nauka dla Społeczeństwa II, OPUS). Świadczy to o jej pełnej samodzielności naukowej i umiejętności zarządzania zespołami badawczymi. Jej kompetencje organizacyjne potwierdza również aktywny udział w komitetach naukowych i organizacyjnych licznych sympozjów (m.in. Polsko-Ukraińskie Sympozjum Naukowe, cykl „Poznańska TBR-ówka”), w tym pełnienie funkcji przewodniczącej komitetów spotkań integracyjnych dla młodych naukowców.

Aktywność dydaktyczna Habilitantki jest imponująca i wielopłaszczyznowa. Na szczególną uwagę zasługuje:

Promocja młodej kadry: Pełni funkcję promotora pomocniczego w dwóch przewodach doktorskich (w tym jednego zakończonego wyróżnieniem w 2024 r.).

Opieka nad pracami dyplomowymi: Skutecznie wypromowała lub prowadzi obecnie łącznie 8 prac magisterskich oraz licencyjnych, integrując dydaktykę z nauką (realizacja prac w ramach kierowanych przez nią grantów).

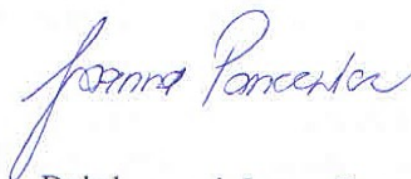
Mentoring: Pod jej opieką naukową staże i praktyki odbyło aż 19 studentów z różnych uczelni (UM, UP, UAM w Poznaniu oraz UJ), co dowodzi jej uznanej pozycji jako mentora i opiekuna naukowego.

Dopełnieniem sylwetki Habilitantki jest jej zaangażowanie społeczne. Dr Malcher aktywnie promuje naukę poprzez wystąpienia w mediach, publikacje eksperckie oraz innowacyjne formy przekazu, takie jak filmy edukacyjne czy warsztaty dla dzieci i młodzieży (inicjatywa Gen-i-już).

Analiza całokształtu dorobku naukowego, dydaktycznego oraz organizacyjnego dr n. med. Agnieszki Malcher pozwala na sformułowanie jednoznacznie pozytywnej oceny. Habilitantka jest dojrzałym badaczem o ugruntowanej pozycji w środowisku genetyki medycznej. Jej dorobek charakteryzuje się nie tylko wysoką punktacją, ale przede wszystkim spójnością tematyczną i wysoką jakością merytoryczną prowadzonych badań. Na szczególne podkreślenie zasługuje jej ogromna aktywność w kształceniu młodych kadr naukowych oraz umiejętność skutecznego pozyskiwania prestiżowych grantów (NCN, MNiSW), co dowodzi jej pełnej samodzielności naukowej.

Biorąc pod uwagę powyższe argumenty, stwierdzam jednoznacznie, że dr n. med. Agnieszka Malcher spełnia wymogi określone art. 219 Ustawy Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce z dnia 20 lipca 2018.

Dlatego też zwracam się do Rady Naukowej Instytutu Genetyki Człowieka Polskiej Akademii Nauk z wnioskiem o nadanie Pani Doktor stopnia doktora habilitowanego w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu, w dyscyplinie nauki medyczne.



Dr hab. n.med. Joanna Pancewicz