



Kraków, dn. 24.04.2026 r.

Prof. dr hab. Małgorzata Kotula-Balak

**Recenzja wniosku o nadanie stopnia doktora habilitowanego
dr n. med. Agnieszce Malcher
w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu, w dyscyplinie nauki medyczne**

1. Podstawowe dane o kandydacie

Pani dr Agnieszka Malcher rozpoczęła karierę naukową w roku 2013, podejmując pracę na stanowisku naukowym w Instytucie Genetyki Człowieka PAN w Poznaniu (IGC PAN). Stopień doktora w dyscyplinie biologia medyczna uzyskała w roku 2014 w tej samej instytucji pod kierunkiem Prof. dr hab. Macieja Kurpisza. Od roku 2015 pracuje w IGC PAN na stanowisku adiunkta.

2. Podstawy prawne

Postępowanie jest prowadzone w oparciu o ustawę z dnia 20 lipca 2018 r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce, ustawę z dnia 30 kwietnia 2010 r. o Polskiej Akademii Nauk (Dz.U. 2010 nr 96 poz. 619) oraz Regulamin Rady Naukowej IGC PAN określający szczegółowy tryb postępowania w sprawie nadania stopnia doktora habilitowanego w IGC PAN. Podstawą oceny wniosku są kryteria przedstawione w art. 219 ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. Recenzję sporządzono, kierując się także wytycznymi zawartymi w poradniku udostępnionym przez Radę Doskonałości Naukowej (Postępowania dotyczące nadawania stopnia doktora habilitowanego; 2021 z aktualizacją z dn. 9 sierpnia 2023 r.).

3. Ocena merytoryczna

3.1. Ogólna informacja o osiągnięciach naukowych (dot. Art. 219 ust.1 pkt 2 ustawy z dnia 20 lipca 2018 r.)



Dokumentacja przedłożona do oceny została przygotowana zgodnie z wytycznymi i zawiera: wniosek przewodni dr n. med. Agnieszki Malcher o wszczęcie postępowania habilitacyjnego oraz załączniki: dane wnioskodawcy, kopię dyplomu uzyskania stopnia doktora, autoreferat, wykaz osiągnięć naukowych, wykaz publikacji w ramach osiągnięcia, oświadczenia głównych współautorów o wkładzie w powstawianie prac, analizę bibliometryczną oraz certyfikaty dotyczące staży naukowych i nagród.

Habilitantka przedstawiła swoje dane parametryczne z dziedziny nauk medycznych i nauk o zdrowiu, na podstawie 46 prac naukowych, w tym 43 artykułów naukowych, z czego znaczna liczba (33 artykuły) została opublikowana po uzyskaniu stopnia doktora. Wszystkie artykuły naukowe w dorobku Kandydatki opublikowane zostały w czasopismach o międzynarodowym zasięgu, indeksowanych w bazie JCR. Jak podaje Autorka, w wieloautorskich pracach oryginalnych, stanowiących osiągnięcie habilitacyjne, Jej indywidualny wkład naukowy był znaczący. Na osiągnięcie składa się 5 publikacji pierwszoautorskich opublikowanych w latach (2019–2025) o „sile wpływu” (IF) (19.153). Według zaprezentowanej dokumentacji łączny IF wszystkich artykułów oryginalnych wynosi 154.25, a suma punktów MNISW - 2830. O faktycznym wpływie publikacji dr Malcher na rozwój dyscypliny lepiej niż „siła” czasopism świadczy jednak wysoka liczba cytowań - 706 wg Scopus oraz index Hirscha Autorki (14) wg Scopus. Część publikacji naukowych jest wynikiem projektów badawczych, którymi kierowała dr Malcher. Fundusze zostały pozyskane w otwartych konkursach Narodowego Centrum Nauki. Kandydatka przebywała kilkakrotnie na zagranicznych stażach naukowych. Ponadto, dr Malcher wykazała dodatkową, wysoką aktywność naukową m.in. liczne współprace krajowe i zagraniczne w ramach wykonywanych zadań badawczych w dodatkowych projektach naukowych, wykłady seminaryjne, prezentacje ustne i posterowe badań na konferencjach oraz w dużym zakresie aktywności dydaktyczne i organizacyjne.

Podsumowując, dr n. med. Agnieszka Malcher ponad wszelką wątpliwość spełnia wymóg Art. 219 ust. 1 pkt 2 ustawy - a więc „posiada w dorobku osiągnięcia naukowe, stanowiące znaczny wkład w rozwój określonej dyscypliny”.

3.2. Ocena osiągnięcia naukowego (dot. Art. 219 ust. 1 pkt 2 ustawy)

Zaprezentowane przez dr n. med. Agnieszkę Malcher oryginalne publikacje badawcze stanowiące osiągnięcie habilitacyjne pt.: „Nowe geny i warianty genetyczne w zaburzeniach



spermatogenezy - aspekty diagnostyczne, prognostyczne i terapeutyczne” zostały opublikowane w dobrych czasopismach z dziedziny tj. *Andrology*, *Scientific Reports*, *Reproductive Biomedicine Online*, *Reproductive Biology*, *International Journal of Molecular Sciences*. Habilitantka jest w nich autorem wiodącym, a w czterech korespondencyjnym.

Dr Malcher dostrzegając aktualny palący problem badawczy wychodzący naprzeciw oczekiwaniom klinicystów, budzący zainteresowanie badaczy, ale i społeczeństwa, że niepłodność jest chorobą o globalnym trendzie wzrostowym. Natomiast niepłodność męska odpowiada w połowie za diagnozowaną niepłodność małżeńską. Prowadzone przez Autorkę długoletnie prace badawcze umożliwiły powstanie intensywnego cyklu prac naukowych spójnych tematycznie i dotyczących dogłębnego molekularnego i komórkowego zbadania przyczyn zaburzeń spermatogenezy. Dr Malcher poszukiwała wariantów znanych genów oraz nowych genów u pacjentów z idiopatyczną azoospermią nieobturacyjną z mutacją i bez mutacji w badanych genach oraz pacjentów z zespołem całkowitej niewrażliwości na androgeny. Habilitantka po raz pierwszy zidentyfikowała warianty genetyczne znanych i nowych genów: *ESX1*, *TEX14*, *MEIOB*, *USP9Y*, *MEI1*, *PIWIL1*, *DNAH1*, *FANCM*, *TKTL1*, *IGSF1*, *ZFPM2*, *VCX3A* u pacjentów z azoospermią (Malcher *et al.*, *Andrology* 2022). Szczególną uwagę skupiła przede wszystkim na wariantach genetycznych w genach *ESX* Homeobox 1 (*ESX1*) i *Transketolase Like 1* (*TKTL1*). Odkryte przez dr Malcher warianty genetyczne są istotną częścią wiedzy rozszerzającej diagnostykę azoospermii. Warto wspomnieć, że uzyskane wyniki zostały potwierdzone przez inne grupy badawcze. Konsekwentnie w kolejnych badaniach (Malcher *et al.*, *Sci Rep* 2023) Habilitantka przeprowadziła poszerzone analizy funkcjonalne *ESX1* i jego wariantów po raz pierwszy w procesie spermatogenezy. Analizowała *in silico* struktury białka *ESX1* dla wykrytych wariantów genetycznych. Pionierskie badania dr Malcher określiły precyzyjnie funkcję genu *ESX1* w spermatogenezie, co pozwala na uwzględnienie *ESX1* jako jednego z kluczowych kandydatów do opracowania molekularnej platformy diagnostycznej dla mężczyzn z azoospermią. Równocześnie uwaga dr Malcher skupiała się na określeniu roli genu *TKTL1* na poziomie komórek *in vitro* (Malcher *et al.*, *Reprod Biomed Online* 2025). Habilitantka po raz pierwszy wykazała, że *TKTL1* może pełnić kluczową rolę w kontroli procesów komórkowych podczas spermatogenezy (prolifерacja komórek na wczesnym etapie różnicowania). Drugi nurt ściśle powiązanych badań dr Malcher dotyczył identyfikacji biomarkerów prognostycznych określających efektywność stymulacji spermatogenezy przy zastosowaniu leczenia hormonalnego gonadotropinami (hCG/FSH)



u pacjentów z azoospermią (Malcher *et al.*, *Reprod Biol* 2024). Badania porównawcze genów przed i po leczeniu (ponad 600 genów o zmienionej ekspresji/pacjenta) wykazały, że spermatogeneza została zainicjowana i ukończona na etapie spermiogenezy. Habilitantka jednoznacznie potwierdziła zasadność stosowania leczenia hormonalnego azoospermii oraz możliwość użycia genu Major Histocompatibility Complex, Class II, DQ Beta 1 (HLA-DQB1) jako markera efektów leczenia. Autorka przedstawiła także ścieżkę badawczą identyfikacji nowych genów potencjalnie zaangażowanych w proces spermatogenezy u pacjentów z zespołem całkowitej niewrażliwości na androgeny (Malcher *et al.*, *Int J Mol Sci* 2019). Kandydatka uzyskała pionierskie dane o charakterystycznych profilach ekspresji genów wraz z identyfikacją nowych genów procesu spermatogenezy m.in. Forkhead Box J1 (FOXJ1), Cyclin B2 (CCNB2), Transmembrane 4 L Six Family Member 18 (TM4SF18). Ponadto, Autorka odkryła, że m.in. geny ESX1, TKTL1, Spermatogenesis and Oogenesis Basic Helix-Loop-Helix 1 (SOHLH1), Testis Expressed 11 (TEX11) i Tudor Domain Containing 9 (TDRD9) są regulowane przez receptor androgenowy. Powyższe wyniki są wysoce obiecujące dla diagnostyki molekularnej pacjentów z niewrażliwością na androgeny.

Konkludując, Kandydatka w ramach osiągnięcia prezentuje ważne wyniki rzucające nowe światło na badany obszar nauk medycznych i nauk o zdrowiu. Wszystkie badania Habilitantka prowadziła przy użyciu wymagających, nowoczesnych, wysokoczułych i precyzyjnych technik, tj. sekwencjonowania całego genomu i sekwencjonowania całego egzomu wraz z analizami bioinformatycznymi, technik edycji genomu CRISPR i technik nadekspresji genów w modelach komórek gametogenicznych. Oceniam bardzo wysoko zakres kompetencji merytorycznych, badawczych i technicznych dr n. med. Agnieszki Malcher.

Ranga czasopism i dotychczasowa cytowalność prac z cyklu (trzech prac; dwie prace opublikowane w ostatnich miesiącach) już świadczą o ich wysokiej wartości i faktycznym wykorzystaniu przedstawionych osiągnięć w obiegu informacji naukowej i aplikacji. Taka charakterystyka prac składających się na osiągnięcie, które wszystkie przeszły już przez wysokie wymagania jakościowe recenzentów i redaktorów czasopism, a dwie z nich zostały dodatkowo wyróżnione: nagrodą Towarzystwa Biologii Rozrodu za najlepszą publikację (Malcher *et al.*, *Andrology* 2022) oraz „Top Downloaded Article” wydawnictwa Wiley (Malcher *et al.*, *Sci Rep* 2023) podważa dalszą potrzebę szczegółowego ich recenzowania. Nawet jeśli w niektórych pracach można by znaleźć jakieś uchybienia albo uznać, że niektóre wniosły mniej ważne wyniki czy wnioski, to nie ma wątpliwości, że zbiór publikacji w ramach osiągnięcia habilitacyjnego Kandydatki stanowi istotny wkład w rozwój dziedziny nauk medycznych i nauk o zdrowiu.



3.3. Informacja o spełnieniu przez kandydata kryterium dotyczącego wykazania się istotną aktywnością naukową w więcej niż jednej instytucji badawczej (dot. Art. 219 ust.1 pkt 2 ustawy z dnia 20 lipca 2018 r.)

Pozostałe osiągnięcia naukowo-badawcze dr Agnieszki Malcher skoncentrowane były i stale są na prekursorskich identyfikacjach genów zaburzonej spermatogenezy u niepłodnych pacjentów (doktorat oraz wczesny okres po uzyskaniu stopnia doktora) oraz nowatorskich i wymagających badaniach komórek macierzystych opartych m. in. na izolacji, hodowali i charakterystyce statusu molekularnego komórek różnicowanych w kierunku mioblastów oraz mioblastów izolowanych od chorych i modyfikowanych molekularnie w celu dalszego użycia w terapii transplantacyjnej (prowadzone równocześnie z zaawansowaniem prac stanowiących osiągnięcie habilitacyjne). Kandydatka zdobywała najlepsze doświadczenia naukowe i badawcze pracując z ekspertami z obszaru andrologii klinicznej i eksperymentalnej m.in. z Profesorem Alexandrem Yatsenko z Uniwersytetu w Pittsburghu, w Stanach Zjednoczonych (i) wykazując wspólnie zaangażowanie nowych genów Germ Cell Nuclear Acidic peptidase (GCNA), Testis Expressed 15 (TEX15) i DNA Meiotic Recombinase 1 (DMC1) oraz ich wariantów genetycznych odpowiedzialnych za zaburzenie spermatogenezy u pacjentów z nieobturacyjną azoospermią. Dr Malcher była także włączona w liczne współprace naukowe w ramach wykonywania prac w projektach badawczych Narodowego Centrum Nauki, Narodowego Centrum Badań i Rozwoju, funduszy wewnętrznych IGC PAN kierowanych m.in. przez Prof. dr hab. Macieja Kurpisza i jako kierownik własnych projektów badawczych z Narodowego Centrum Nauki, w których Habilitantka badała (ii) zidentyfikowane wcześniej warianty genetyczne w genach T-complex-associated-Testis-Expressed 1 (TCTE1), Testis Expressed 13B (TEX13B) i EF-hand Calcium-Binding domain-containing protein 6 (EFCAB6) u pacjentów z oligozoospermią weryfikując je u myszy transgenicznym; (iii) funkcje genów DEAD-box helicase 53 (DDX53) i RNA-binding motif protein, X-linked-like-3 (RBMXL3), których warianty genetyczne zostały wcześniej zidentyfikowane u niepłodnych mężczyzn; (iv) analizowała polimorfizm powtórzeń CAG i GGN w genie kodującym receptor androgenowy (AR) w populacji niepłodnych mężczyzn w Polsce; (v) identyfikowała proteom białkowy w poszukiwaniu biomarkerów diagnostycznych m. in. Heat Shock Protein Family A (Hsp70) Member 2 (HSPA2) w płazmie nasienia niepłodnych pacjentów; (vi) prowadziła hodowle komórek macierzystych mięśniowych z konstruktem genetycznym i analizowała ich produkt białkowy oraz (vii) prowadziła analizy molekularne i komórkowe mioblastów *in vitro* dla pacjentów niezakwalifikowanych do transplantacji i pacjentów z uszkodzonym mięśniem



zwieracza odbytu; (viiB) przygotowywała komórki modyfikowane genetycznie z nadekspresją koneksyny 43 do transplantacji u zakwalifikowanych pacjentów oraz prowadziła przygotowania powyższych próbek do badań mikromacierzowych w fazie klinicznej; (viii) charakteryzowała molekularnie markery pluripotencji w komórkach indukowanych i różnicowanych w komórki kardiomiogenne; (ix) we współpracy z Prof. dr hab. Aleksandrą Klimczak z Instytutu Immunologii i Terapii Doświadczalnej im. Ludwika Hirszfelda PAN we Wrocławiu izolowała, hodowała i charakteryzowała mioblasty (badania dużej skali) przygotowując je do implementacji do mięśni pacjentów chorujących na dystrofię mięśniową Duchenne'a; (x) wspólnie z zespołem kierowanym przez Prof. dr hab. Stefana Chłopickiego z Centrum Medycznym Kształcenia Podyplomowego w Krakowie wykazała, że mioblasty zmodyfikowane genem zewnątrzkomórkowej dysmutazy ponadtlenkowej 3 (SOD3) i jednocześnie chronione przeciwutleniaczem osłaniają komórki przed wpływem stresu oksydacyjnego *in vitro* oraz, że mioblasty te mają pozytywny efekt na regenerację blizny pozawałowej poprawiając parametry hemodynamiczne lewej komory serca myszy; oraz (xi) obecnie pracuje nad sekwencjonowaniem całego genomu w celu wykrywania wariantów przyczynowych u pacjentów z astenospermią i azoospermią nieobstrukcyjną ze spokrewnionych rodzin (analiza trio).

Powyzsza aktywnosc badawcza i naukowa dr Malcher zostala udokumentowana w 28 artykulach naukowych w wysoko punktowanych czasopismach z obszaru nauk medycznych i nauk o zdrowiu. Rownoczesnie Kandydatka bedzie wykorzystywala i nadal uzupealniala wiedze i umiejetnosc, prowadzac dalsze badania na poziomie calego genomu u pacjentow z azoospermia w celu identyfikacji wariantow strukturalnych, w ktorych nie ujawniono zmian w pojedynczym nukleotydzie. Prace te sa niezbedne do opracowania unikalnej bazy danych, a nastepnie platformy diagnostycznej dla tych pacjentow. Kandydatka zamierza tez prowadzic badania przy pomocy transkryptomiki przestrzennej, ktora stanowi jedna z najbardziej innowacyjnych metod umozliwiajacych analize jednoczesnie profilu ekspresji genow, charakterystyke morfologiczna tkanki (badania wplywu nowych wariantow azoospermii nieobturacyjnej w indywidualnych tkankach pacjentow, mechanizmow i zmian genomicznych dla wyjasnienia etiologii heterogennej choroby). Waznym celem dalszych prac naukowych bedzie rowniez stworzenie nowego modelu *in vitro* gonady męskiej umozliwiajacego innowacyjne podejscie do badania azoospermii nieobstrukcyjnej (w oparciu o ludzkie indukowane komórki pluripotentne od pacjentow z azoospermia z nowymi wariantami genowymi, a nastepnie podjecie proby zróżnicowania ich w komórki gametogeniczne). Pełna współpraca naukowa dr Malcher obejmowała i nadal obejmuje 10 ośrodków naukowych za



granicą i w kraju. Habilitantka odbyła 4 staże krótkoterminowe w: Uniwersytecie w Bergen, Norwegia; Ondokuz Mayıs Uniwersytecie w Samsun, Turcja; Instytucie Maxa Plancka w Berlinie, Niemcy (staż naukowy Europejskiej Organizacji Biologii Molekularnej) oraz w Centrum Onkologii - Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie, Gliwice, których efektem było 5 prac naukowych i opracowanie nowych planów badawczych w ramach wspólnego projektu. Dr Agnieszka Malcher ma w dorobku naukowym prezentacje wyników badań na 86 konferencjach międzynarodowych oraz krajowych (w formie wykładów: 12 i posterów). Kandydatka została też nagrodzona za indywidualne publikacje naukowe, cykl publikacyjny (przez IGC PAN) i poster konferencyjny. Wygłaszała również wykłady naukowe w ramach seminariów IGC PAN. Reasumując, Habilitantka posiada ukierunkowany i rzetelny dorobek cechujący się wysokimi wskaźnikami naukowymi, nabyła umiejętności nawiązywania współpracy i realizuje efektywne badania w zespołach wielośrodkowych krajowych i międzynarodowych. Dr Malcher dostarczyła dane potwierdzające Jej bieżącą wiedzę i aktywność w obszarze nauk medycznych i nauk o zdrowiu oraz szerokie doświadczenie badawcze i organizacyjne w pozyskiwaniu funduszy na badania.

W oparciu o powyższe dane stwierdzam, że dorobek naukowy Habilitantki (z wyłączeniem osiągnięcia naukowego) w pełni odpowiada wymogom stawianym kandydatom do stopnia doktora habilitowanego.

3.4. Informacja o osiągnięciach dydaktycznych, organizacyjnych i popularyzujących naukę kandydata do stopnia doktora habilitowanego (dot. Art. 219 ust.1 pkt 2 ustawy z dnia 20 lipca 2018 r.)

Dr Agnieszka Malcher była opiekunem naukowym licznych praktykantów/stażystów, licencjatów/inżynierów i magistrantów (wartość *in plus* dla pracownika naukowego PAN) oraz promotorem pomocniczym doktorantów. Jest aktywnym popularyzatorem nauki i uczestniczy w transferze wiedzy specjalistycznej. Koordynowała złożone zadania badawcze w projektach. Habilitantka aktywnie działała w komitetach organizacyjnych konferencji. Jest zaangażowana w działanie IGC PAN m.in. jako członek Rady dyscypliny i grup roboczych IGC PAN. Zasiada w panelach eksperckich w agencjach finansujących badania w otwartych konkursach. Recenzowała liczne artykuły dla renomowanych czasopism naukowych.



Pomimo, że te aspekty dorobku zawodowego nie są obecnie podstawą do formalnej oceny wniosku o nadanie stopnia doktora habilitowanego, konstatuje, że Habilitantka funkcjonuje w środowisku naukowym tak, jak oczekuje się tego od osoby posiadającej ten stopień.

4. Wniosek końcowy

Stwierdzam, że dr n.med. Agnieszka Malcher spełnia wszystkie warunki określone w Art. 219 ustawy Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (tekst jedn.: Dz.U. z 2020 r. poz. 85 z późn. zm.) i pozytywnie opiniuję wniosek o nadanie Jej stopnia naukowego doktora habilitowanego w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu, w dyscyplinie nauki medyczne.

Małgorzata Kotula-Balak