



dr hab. Anita Szwed, prof. UAM
Instytut Biologii i Ewolucji Człowieka
Wydział Biologii
Uniwersytet im. A. Mickiewicza w Poznaniu

Poznań, 12 grudnia 2025 r.

**Ocena osiągnięcia naukowego „Rola mykrobioty jelitowej człowieka
w homeostazie organizmu i patogenezie chorób nowotworowych” oraz
całości kształtu dorobku dr Natalii Szóstak w związku z wnioskiem o nadanie
stopnia doktora habilitowanego w dziedzinie nauk ścisłych i przyrodniczych
w dyscyplinie nauki biologiczne**

Podstawa opracowania recenzji

Podstawą opracowania recenzji jest wniosek dr Natalii Szóstak z dnia 5.06.2025 roku o przeprowadzenie postępowania w sprawie nadania stopnia doktora habilitowanego w dziedzinie nauk ścisłych i przyrodniczych w dyscyplinie nauki biologiczne. Do przeprowadzenia postępowania wyznaczona została Rada Naukowa Instytutu Chemii Bioorganicznej PAN, która w dniu 16 października 2025 podjęła uchwałę nr 104/2025/Internet o powołaniu mnie na recenzenta oraz członka komisji habilitacyjnej w celu przeprowadzenia postępowania habilitacyjnego dr Natalii Szóstak z Instytutu Chemii Bioorganicznej PAN. Jako recenzent oświadczam, że nie znajduję się w sytuacji konfliktu interesów, w szczególności nie posiadam z Ocenianą wspólnych publikacji, nie prowadzę wspólnych badań naukowych oraz nie pozostaję w zależności służbowej.

Niniejsza recenzja została przygotowana w oparciu o następujące materiały:

1. Wniosek z dnia 5 czerwca 2025 r. o przeprowadzenie postępowania habilitacyjnego.
2. Autoreferat.
3. Wykaz osiągnięć.

4. Kopia prac stanowiących osiągnięcie naukowe.
5. Oświadczenia współautorów prac stanowiących osiągnięcie naukowe.

Sylwetka habilitantki

W 2010 roku dr Natalia Szóstak ukończyła studia magisterskie na kierunku biologia ze specjalnością bioinformatyka na Uniwersytecie im. Adama Mickiewicza w Poznaniu. Pracę magisterską pt.: „*Opracowanie programu RNAmapping2D do wizualizacji i analizy map kontaktów i odległości wewnątrz- i międzycząsteczkowych w RNA i kompleksach białko–RNA*” przygotowała w Laboratorium Bioinformatyki pod opieką prof. dr. hab. Janusza Bujnickiego. W 2018 roku uzyskała stopień doktora nauk technicznych w dyscyplinie informatyka na Wydziale Informatyki Politechniki Poznańskiej. Rozprawę doktorską pt.: „*Bioinformatyczne metody modelowania i weryfikacji hipotezy Świata RNA*” przygotowała pod kierunkiem prof. dr. hab. inż. Jacka Błazewicza.

Po doktoracie była zatrudniona na stanowisku asystenta w Instytucie Chemii Bioorganicznej Polskiej Akademii Nauk, w latach 2016-2018 oraz jako starszy specjalista ds. naukowo-technicznych w Instytucie Informatyki Politechniki Poznańskiej, od sierpnia do grudnia 2018 roku. Od lutego 2020 roku do chwili złożenia w/w wniosku pracuje na stanowisku adiunkta w Instytucie Chemii Bioorganicznej Polskiej Akademii Nauk.

Ocena osiągnięcia naukowego

Jako osiągnięcie naukowe zatytułowane „*Rola mykobioty jelitowej człowieka w homeostazie organizmu i patogenezie chorób nowotworowych*” dr Natalia Szóstak przedstawiła cykl pięciu tematycznie powiązanych artykułów naukowych. Cztery z nich zawierają wyniki oryginalnych badań, natomiast jedna publikacja ma charakter przeglądowy i stanowi krytyczną syntezę dotychczasowego stanu wiedzy. Oceniane publikacje ukazały się w latach 2022–2025 w uznanych czasopismach znajdujących się w bazie Journal Citation Reports (JCR), takich jak *Scientific Reports*; *mSystems*; *Cancer Immunology Research*; *Cancer*



Immunology, Immunotherapy; Gut Microbes, o łącznym współczynniku oddziaływania IF=34,5.

We wszystkich publikacjach stanowiących osiągnięcie naukowe Habilitantka jest pierwszą autorką, ponadto w jednej autorką korespondencyjną. Oświadczenia Kandydatki oraz współautorów jednoznacznie wskazują na istotny, kluczowy udział dr Natalii Szóstak w powstaniu koncepcji i realizacji badań, opracowaniu metodologii, wykonaniu analiz bioinformatycznych i statystycznych, interpretacji uzyskanych wyników i przygotowaniu manuskryptów.

Osiągnięcie naukowe zostało szczegółowo udokumentowane w autoreferacie, który zawiera również informacje o przebiegu kariery naukowej, dydaktycznej oraz organizacyjnej Habilitantki, dokładnie nakreśla cel, hipotezy badawcze, kolejne etapy zaplanowanych badań oraz omówienie prac przedstawionych w cyklu publikacji stanowiących osiągnięcie naukowe, a także podsumowuje pozostałe osiągnięcia naukowe. Dokumentację uzupełniają teksty artykułów, wchodzących w skład cyklu.

Mikrobiota jelitowa stanowi złożony ekosystem mikroorganizmów zasiedlających przewód pokarmowy człowieka, obejmujący głównie bakterie, drożdże, grzyby, wirusy, a także pierwotniaki i archeony. Pełni ona szereg kluczowych funkcji, takich jak utrzymanie homeostazy, aktywacja i dojrzewanie układu odpornościowego oraz regulacja odpowiedzi immunologicznej, a jej zaburzenia mogą przyczyniać się do rozwoju wielu chorób. Dotychczasowe badania dotyczące mikrobioty koncentrowały się głównie na bakteriach. Jednak coraz więcej dowodów wskazuje, że grzyby jelitowe (mykobiota) również odgrywają istotną rolę w utrzymaniu homeostazy organizmu.

Stąd, głównym celem badań, stanowiących osiągnięcie naukowe dr Natalii Szóstak było zbadanie roli mykobioty jelitowej w patogenezie chorób, ze szczególnym uwzględnieniem chorób nowotworowych oraz jej wpływu na skuteczność leczenia, zwłaszcza immunoterapią. Habilitantka podjęła istotny i aktualny temat, bowiem wciąż brakuje wystarczających danych dotyczących roli mykobioty jelitowej w zdrowiu i patogenezie

chorób człowieka. Obok aspektu aplikacyjnego podjęła również kluczowe wyzwanie metodologiczne, jakim jest potrzeba standaryzacji procedur w badaniach mikrobiomu.

Z tego względu pierwszym etapem badań dr Natalii Szóstak była standaryzacja protokołu pobierania i analizy danych metagenomicznych, ze szczególnym uwzględnieniem profilowania mikrobioty jelitowej z próbek kału. W ramach tych badań, opisanych w **publikacji nr 1** pt.: „*The standardisation of the approach to metagenomice human gut analysis: from sample collection to microbiome profiling*” Habilitantka oceniła wpływ metod izolacji DNA, zestawów do przygotowania bibliotek do sekwencjonowania NGS oraz narzędzi bioinformatycznych na uzyskiwany skład taksonomiczny mikrobioty jelitowej. Wykazała, że kluczowym parametrem jest czas homogenizacji, a optymalny 10-minutowy, zapewnia lepszy stosunek bakterii gram-dodatnich do gram-ujemnych oraz mniejszą zmienność między próbkami. Udowodniła również, że wybór zestawu do przygotowania bibliotek wpływa na uzyskiwany skład mikrobioty i powtarzalność wyników. Analizy *in silico* potwierdziły wyższą skuteczność pipeline’u Kraken2/Bracken w stosunku do MetaPhlAn2. Na podstawie uzyskanych wyników opracowała szczegółowe wytyczne dotyczące planowania i prowadzenia badań metagenomicznych mikrobiomu jelitowego. Wypracowane przez Habilitantkę rekomendacje stanowią istotny wkład w standaryzację metodologii w metagenomice oraz rozwój rzetelnych, powtarzalnych metod analizy mikrobiomu, co nadaje jej osiągnięciu szczególną wartość poznawczą i praktyczną. Zaproponowane podejście może znaleźć szerokie zastosowanie zarówno w badaniach podstawowych, jak i klinicznych, wspierając lepsze zrozumienie roli mikrobiomu w patogenezie chorób oraz w opracowywaniu spersonalizowanych strategii terapeutycznych.

W **publikacji nr 2** pt.: „*Host Factors Associated with Gut Mycobiome Structure*” dr Natalia Szóstak przedstawiła wyniki badań mykobioty jelitowej przeprowadzone na największej dotąd kohorcie zdrowych osób (n=923). Zastosowanie wcześniej zoptymalizowanej metodologii umożliwiło wiarygodną ocenę zmienności międzyosobniczej oraz identyfikację czynników kształtujących skład grzybów jelitowych. Najważniejszym wynikiem uzyskanym przez Habilitantkę było potwierdzenie tezy, że mykobiota jest

powszechnym komponentem mikrobiomu jelitowego (obecna w 88,1% próbek), przy jej niewielkim udziale ilościowym (około 1%) w całej mikrobiocie jelitowej. Zidentyfikowała 55 gatunków należących do 37 rodzajów, z najczęściej wykrywanymi rodzajami *Saccharomyces* (59,0% próbek), *Candida* (38,7% próbek) i po raz pierwszy opisanym *Sporisorium* (23,4% próbek). Dr Natalia Szóstak wykazała, że dieta jest kluczowym czynnikiem kształtującym skład mykobioty. Spośród 53 analizowanych zmiennych, aż 10 właśnie związanych z dietą, istotnie korelowało z jej profilem, przy czym produkty bogate w cukry i alkohol modulowały liczebność *Candida* i różnorodność mykobioty. Wegetarianie charakteryzowali się wyższą różnorodnością mykobioty, a częste spożycie alkoholu zwiększoną obecnością *S. cerevisiae*. Istotne było również wykazanie związku między wiekiem a różnorodnością grzybów jelitowych oraz identyfikacja gatunków różnicujących grupy wiekowe. Interesujące okazały się także wyniki dotyczące wskaźnika masy ciała (z ang. *Body Mass Index*, BMI), bowiem osoby z nadwagą miały mniej jednorodną mykobiotę z większą liczebnością wybranych drożdży związanych z dietą wysokokaloryczną. Wynik ten wpisuje się w dotychczasowe wyniki badań, wskazujące na udział mykobioty w rozwoju otyłości i związanych z nią zaburzeń metabolicznych. Na uwagę zasługuje również wykazany przez Kandydatkę wpływ probiotyków na obniżenie różnorodności mykobioty, przy jednoczesnym braku znaczącego wpływu suplementów oraz antybiotyków. Całość badania cechuje wysoka jakość analityczna, a uzyskane wyniki stanowią znaczący wkład w zrozumienie czynników kształtujących skład mykobioty jelitowej w populacji europejskiej i jej związków z dietą, stylem życia oraz czynnikami demograficznymi.

W kolejnej publikacji pt.: „*Gut Mycobiota Dysbiosis Is Associated with Melanoma and Response to Anti-PD-1 Therapy*” (**Publikacja nr 3**) dr Natalia Szóstak podjęła istotny i dotąd słabo rozpoznany problem roli mykobioty jelitowej w progresji czerniaka oraz odpowiedzi na terapię anty-PD-1. Analizując próbki kału 86 pacjentów z czerniakiem oraz 134 osób zdrowych, Habilitantka w sposób przekonujący wykazała, że u chorych występuje wyraźna dysbioza mykobioty jelitowej, przejawiająca się wzrostem obfitości gatunków oportunistycznie patogennych (m.in. *C. albicans*, *C. dubliniensis* oraz *Neurospora crassa*)

oraz spadkiem liczebności taksonów o potencjalnie korzystnym znaczeniu, takich jak *S. cerevisiae* czy *D. hansenii*. Jest to pierwszy opis tak zdefiniowanego profilu mykrobioty charakterystycznego dla pacjentów z czerniakiem.

Cennym elementem badań, w których wiodącą rolę pełniła dr Natalia Szóstak, jest analiza dynamicznych zmian mykobioty w trakcie terapii anty-PD-1. Habilitantka wykazała wzrost względnej obfitości *Malassezia restricta* i *C. albicans* podczas leczenia, co wskazuje na to, że immunoterapia może modulować skład grzybów jelitowych. Jednak najistotniejszym wynikiem uzyskanym przez dr Natalię Szóstak jest wykazanie związku między składem mykrobioty jelitowej a skutecznością immunoterapii. Pacjenci odpowiadający na terapię charakteryzowali się niższym bogactwem gatunkowym i mniejszą różnorodnością niż osoby nieodpowiadające na terapię. Ponadto Habilitantka zidentyfikowała taksony różnicujące przebieg leczenia. Wyniki dr Natalii Szóstak wnoszą istotny wkład w rozwój badań nad rolą mykobioty w patogenezie chorób nowotworowych, wskazując zarówno potencjalne biomarkery, jak i kierunki dalszych badań nad modulacją mykrobioty jako strategią wspomagającą skuteczność immunoterapii.

Kolejnym celem badań dr Natalii Szóstak była analiza związku pomiędzy składem mykobioty jelitowej a różnymi populacjami limfocytów krążących we krwi u pacjentów z czerniakiem poddanych terapii anty-PD-1. Wyniki zostały przedstawione w **publikacji nr 4** pt.: „*Exploring correlations between gut mycobiome and lymphocytes in melanoma patients undergoing anti-PD-1 therapy*”. Badanie przeprowadzone w trzech punktach czasowych: (przed zastosowaniem terapii, po 3 i 12 miesiącach leczenia) umożliwiło ocenę dynamiki odpowiedzi immunologicznej w kontekście zmian w składzie mykrobioty. Najbardziej wartościowym elementem tego etapu badań jest część integrująca dane immunologiczne z danymi taksonomicznymi mykobioty jelitowej. Dr Natalia Szóstak po raz pierwszy wykazała istnienie zależności pomiędzy występowaniem kluczowych gatunków grzybów jelitowych a populacjami limfocytów o różnym stopniu dojrzałości i odmiennych funkcjach. Co istotne, uzyskane wyniki wskazują na wyraźne różnice pomiędzy pacjentami odpowiadającymi na leczenie a osobami, które nie odnosiły korzyści z terapii,

co sugeruje, że grzyby jelitowe mogą modulować odpowiedź immunologiczną w sposób zależny od stanu klinicznego chorych. Zidentyfikowane przez Kandydatkę różnice między mykobiomem a limfocytami w grupach odpowiadających i nieodpowiadających na leczenie mogą częściowo tłumaczyć mechanizmy oporności na terapię anty-PD-1. Wyniki te są zgodne z rosnącą liczbą danych o immunomodulacyjnej roli nie tylko bakterii, lecz także grzybów jelitowych, a równocześnie znacząco poszerzają stan wiedzy w tym obszarze. Podsumowując, Habilitantka wykonała pionierską analizę o dużej wartości poznawczej, wprowadzając nową perspektywę do badań nad mikrobiomem, dostarczając tym samym mocnych przesłanek wskazujących, że mykobiota jelitowa pozostaje ważnym, dotąd niedocenianym, regulatorem odpowiedzi immunologicznej podczas terapii anty-PD-1. Wykazanie związku pomiędzy mykobiomem a układem immunologicznym stanowi istotny krok w spersonalizowanych strategiach terapeutycznych oraz lepszym zrozumieniu mechanizmów oporności na immunoterapię.

Publikacja przeglądowa nr 5 pt.: „*The emerging role of the gut mycobiome in liver diseases*” podsumowuje stan wiedzy na temat roli mykobiomu jelitowego w patogenezie chorób wątroby. Obejmuje szerokie spektrum jednostek chorobowych, w tym ALD, NAFLD, PSC, marskość wątroby oraz rak wątrobowokomórkowy, integrując dane z badań eksperymentalnych i klinicznych. Szczególną wartość pracy stanowi wskazanie złożonych mechanizmów immunologicznych i metabolicznych, poprzez które grzyby bytujące w jelitach mogą wpływać na uszkodzenie wątroby, progresję choroby oraz ryzyko nowotworzenia. Habilitantka w sposób wyważony omawia zarówno doniesienia wskazujące na niekorzystny udział mykobioty w patogenezie chorób, jak i potencjalne efekty ochronne wybranych grzybów o właściwościach probiotycznych, podkreślając jednocześnie ograniczenia dostępnych badań i potrzebę dalszych analiz. Praca stanowi wartościowe, aktualne i spójne podsumowanie badań nad mykobiotą.

Podsumowując, stwierdzam, że osiągnięcie naukowe dr Natalii Szóstak stanowi istotny wkład w rozwój badań nad rolą mykobioty jelitowej w utrzymaniu homeostazy organizmu oraz w patogenezie chorób. Wartość naukową publikacji stanowiących podstawę



wniosku habilitacyjnego oceniam bardzo wysoko, a zastosowana metodologia oraz uzyskane wyniki jednoznacznie świadczą o dojrzałości naukowej Habilitantki i jej samodzielności w prowadzeniu badań.

Ocena dorobku naukowego

Poza pracami wchodzącymi w skład osiągnięcia naukowego dr Natalia Szóstak opublikowała 7 prac przed uzyskaniem stopnia doktora oraz 7 artykułów naukowych po doktoracie, wszystkie z listy JCR. Liczba cytowań (bez autocytowań) na dzień 12 grudnia 2025 roku, wg Web of Science Core Collection wynosi 244 (index Hirscha = 9), z kolei liczba cytowań wg Scopus wynosi 256 (index Hirscha = 9). Dorobek Habilitantki uzupełnia 13 komunikatów konferencyjnych przed uzyskaniem stopnia doktora i 11 po doktoracie, w tym 6 w formie posteru oraz 18 prezentacji ustnych. Za działalność naukową była wielokrotnie nagradzana. Powyższe wskaźniki bibliometryczne dobrze odzwierciedlają aktywność naukową Kandydatki. W mojej opinii dorobek dr. Natalii Szóstak spełnia wymagania stawiane kandydatom ubiegającym się o stopień doktora habilitowanego.

Ocena aktywności naukowej, dorobku dydaktycznego, organizacyjnego i popularyzatorskiego

Dr Natalia Szóstak była wykonawcą w 6 projektach naukowych, w tym 2 przed uzyskaniem stopnia doktora. Habilitantka odbyła 2 zagraniczne staże naukowe, pierwszy w od września 2007 r. do lutego 2008 r. w Laboratorium Bioinformatyki, Ewolucjonizmu i Genomiki Porównawczej na Uniwersytecie Mediolańskim oraz drugi od listopada 2016 r. do lutego 2017 r. na Uniwersytecie Luksemburskim. Była również recenzentką czterech prac w czasopismach o zasięgu międzynarodowym oraz recenzentką wniosku grantowego dla Uniwersytetu Warszawskiego w konkursie “Nowe Idee POB III. Wyzwania petabajtów”, 2021 r.

Na podkreślenie zasługuje również współpraca Habilitantki z sektorem gospodarczym. W latach 2022-2023 dr Natalia Szóstak pełniła rolę kierownika w dwóch projektach



badawczo-rozwojowych realizowanych we współpracy z zewnętrznym podmiotem gospodarczym, dotyczących wykorzystania sztucznej inteligencji w diagnostyce schorzeń oczu: “Piękne Oczy” (TAM/1/2022) oraz “Demox” (Nr10/2021/M), współfinansowanych ze środków Europejskiego Funduszu Rozwoju Regionalnego w ramach Programu Operacyjnego Inteligentny Rozwój. Z kolei w latach 2020-2021 była wykonawcą grantu NCBR (POIR.04.01.02-00-0025/17), w ramach którego prowadziła badania naukowe i prace rozwojowe w konsorcjum ICHB ze spółką Ardigen SA. Realizacja tego projektu znajduje odzwierciedlenie w postaci 2 publikacji naukowych (**publikacja nr 1 i nr 2**) wchodzących w skład osiągnięcia naukowego oraz produktu jakim jest baza danych mikrobiomów referencyjnych, którą spółka Ardigen SA wdraża do swojej działalności. Współpraca w ramach tego projektu zaowocowała również stworzeniem wynalazku w postaci bazy danych referencyjnych mikrobiomów pt. “Mapa Mikrobiomu Polski (MMP)”, którego współautorką jest Habilitantka.

Osiągnięcia dydaktyczne Kandydatki również oceniam pozytywnie. Przygotowała i przeprowadziła wykłady dla Uniwersytetu Medycznego w Lublinie na kursie „Podstawy Bioinformatyki” dla specjalizacji laboratoryjna genetyka medyczna. Habilitantka sprawowała opiekę naukową nad 2 doktorantami, 2 magistrantami oraz 2 licencjuszami.

Jako osiągnięcia organizacyjne Kandydatka wskazała pełnienie funkcji przewodniczącej Samorządu Doktorantów Wydziału Informatyki i reprezentowanie doktorantów w Radzie Wydziału Informatyki Politechniki Poznańskiej. W zakresie popularyzacji nauki Habilitantka zorganizowała piknik historyczny “Śniadanie u Generała” w Pałacu w Turwi.

Wniosek końcowy

Przedstawione do oceny osiągnięcie naukowe pt.: „**Rola mykrobioty jelitowej człowieka w homeostazie organizmu i patogenezie chorób nowotworowych**” będące podstawą wniosku dr Natalii Szóstak w sprawie nadania stopnia doktora habilitowanego, stanowi istotny wkład w rozwój dyscypliny nauki biologiczne. Po uzyskaniu stopnia doktora Kandydatka



powiększyła swój dorobek naukowy. Oceniając całkowity dorobek naukowy, dydaktyczny, organizacyjny i popularyzatorski, stwierdzam, że Habilitantka wykazała się aktywnością we wszystkich wymaganych kryteriach.

Na tej podstawie stwierdzam, że osiągnięcie naukowe oraz całość dorobku dr Natalii Szóstak spełniają wymagania określone w ustawie z dnia 20 lipca 2018 r. – Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz.U. z 2018 r. poz. 1668 ze zm.). Popieram wniosek dr Natalii Szóstak z dnia 5.06.2025 roku o nadanie stopnia doktora habilitowanego w dziedzinie nauk ścisłych i przyrodniczych w dyscyplinie nauki biologiczne i wnioskuję do Rady Naukowej Instytutu Chemii Bioorganicznej PAN o dopuszczenie Kandydatki do dalszych etapów postępowania habilitacyjnego.

Prof. UAM dr hab. Anita Szwed