



UNIwersytet Jagielloński
COLLEGIUM MEDICUM
W KRAKOWIE

Wydział Farmaceutyczny
Katedra Chemii Farmaceutycznej | Zakład Chemii Leków
30-688 Kraków, ul. Medyczna 9, tel. +48 12 620 54 50
www.famacja.cm-uj.krakow.pl

Kraków, 24.11.2022

Prof. dr hab. Krzysztof Kamiński
E-mail: k.kaminski@uj.edu.pl
Tel. 12 620 54 59
Kom. 602441759

Ocena

rozprawy doktorskiej pt. „*Synteza i ocena właściwości przeciwnowotworowych nowych pochodnych arylosulfonamidu*” wykonanej przez mgr inż. Łukasza Tomorowicza w Katedrze i Zakładzie Chemii Organicznej Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego pod kierunkiem prof. dr hab. Jarosława Sławińskiego (Promotora) oraz dr hab. Beaty Żołnowskiej (Promotora pomocniczego).

Recenzja została przygotowana na podstawie uchwały nr 29/2022 Rady Nauk Farmaceutycznych Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego z dnia 27.09.2022 r.

Choroby nowotworowe bez cienia wątpliwości stanowią jeden z najpoważniejszych problemów zdrowotnych i społecznych, powodując jednocześnie ogromne obciążenia dla systemów ochrony zdrowia, w szczególności w krajach wysoko uprzemysłowionych, w których są jedną z głównych przyczyn przedwczesnych zgonów. Nowotwory charakteryzują się niezwykle wysoką heterogennością, uwzględniając ich etiologię i czynniki ryzyka, wyróżnia się aktualnie ponad 100 odrębnych typów, a fakt ten rodzi poważne implikacje kliniczne, a także utrudnia w znacznym stopniu rozwój nowych i uniwersalnych preparatów cytostatycznych. Obecnie leczenie dysponuje dużym wachlarzem starszych i nowoczesnych leków przeciwnowotworowych, zróżnicowanych zarówno pod względem struktury chemicznej, mechanizmów działania oraz sposobów pozyskiwania, których zastosowanie ma spowodować zahamowanie podziałów i docelowo śmierć komórek nowotworowych, przy możliwie minimalnym wpływie na funkcje komórek zdrowych. Wśród nich wyróżnia się m. in. substancje o ugruntowanej pozycji terapeutycznej, tj. antymetabolity, leki alkilujące, inhibitory mitozy, antyhormony, antibiotyki przeciwnowotworowe oraz najnowsze preparaty, obejmujące inhibitory angiogenezy, telomerazy, deacetylazy histonowej, leki modulujące transdukcję sygnału komórkowego, przeciwciała monoklonalne oraz radiofarmaceutyki. Nowe odkrycia w obszarze leków przeciwnowotworowych wynikają w głównej mierze z coraz lepszego zrozumienia patomechanizmu procesu kancerogenezy oraz dynamicznego rozwoju

nowoczesnych metod badawczych obejmujących biologię molekularną, wysokoprzepustowe badania przesiewowe, racjonalne projektowanie leków w oparciu o budowę celu biologicznego, chemię kombinatoryjną, a co najważniejsze technikę sekwencjonowania ludzkiego genomu. Sprawia to, iż corocznie na rynku farmaceutycznym pojawiają się nowe preparaty dedykowane do leczenia nowotworów, a podobnego wzrostu ilości dostępnych medykamentów, nie notuje żadna z pozostałych grup farmakoterapeutycznych. Należy w tym miejscu z całym naciskiem podkreślić, iż pomimo znacznego wzrostu skuteczności leczniczej dostępnych preparatów, który notowany jest na przestrzeni ostatnich lat, poszukiwanie nowych, możliwie uniwersalnych i bezpiecznych dla pacjentów leków przeciwnowotworowych stanowi bezdyskusyjnie niezaspokojoną potrzebę kliniczną. **W tym kontekście tematyka zaproponowana przez Doktoranta jest aktualna, niezwykle innowacyjna, uzasadniona z punktu widzenia badań podstawowych, ale i potencjalnie prac wdrożeniowych, a ponadto wpisuje się w szeroko eksplorowane na świecie zagadnienia związane z rozwojem kandydatów na nowe leki przeciwnowotworowe.**

Rozprawa doktorska ma formę obszernej monografii liczącej 295 stron, napisana została w języku polskim, składa się z 7 rozdziałów; podsumowania, streszczenia w języku polskim i angielskim, pomocnego dla czytelnika wykazu zastosowanych skrótów (choć według mnie zawiera również zbyt oczywiste określenia, tj. *in vitro*, *in vivo*, *in silico*, itp.) oraz trafnie dobranego i aktualnego piśmiennictwa obejmującego 154 pozycje, co jest w zupełności wystarczające dla prac eksperymentalnych. Opis uzupełnia 48 rycin, 11 schematów i 30 tabel, które prezentują m.in. struktury otrzymanych związków, wyniki z badań *in vitro* oraz dane służące do konstruowania modeli QSAR. **Według mojej opinii dość problematyczne wydaje się zamieszczenie w spisie treści nazw chemicznych wszystkich otrzymanych związków końcowych. Sprawia to, iż cały spis zajmuje aż 16 stron, a złożone nazwy chemiczne niewiele powiedzą czytelnikowi, który nie jest ekspertem w dziedzinie. Korzystniejsze byłoby podanie zakresu stron, na których przedstawiono opis syntezy i dane analityczne dla określonej serii związków.**

W części teoretycznej rozprawy Doktorant opisuje wielokierunkową aktywność biologiczną związków sulfonamidowych, uwzględniając leki oraz substancje znajdujące się w badaniach przedklinicznych i klinicznych. **W mojej ocenie, charakterystyka sulfonamidów o działaniu innym niż przeciwnowotworowe znajdująca się we wstępie rozprawy, jest wybiórcza i zbyt skrótowa. W opisie pominięto wiele bardzo ważnych leków, w których istotną rolę odgrywa fragment sulfonamidowy, m.in. acetazolamid, zonisamid, sotalol, dofetylid, ibutyliid, czy heparyny, które pod względem chemicznym są polisulfonowanymi glukozaminoglikanami, których fragmenty sulfonamidowe uczestniczą w ich oddziaływaniu z antytrombiną, i wiele innych. Podobnie, w przypadku większych grup leków o budowie sulfonamidowej, takich jak tryptan, sulfonamidy o działaniu przeciwcukrzycowym, czy NLPZ, warto byłoby przytoczyć chociażby nazwy innych ich przedstawicieli, a także przybliżyć funkcję jaką pełni ugrupowanie sulfonamidowe w aspekcie właściwości farmakologicznych, takich jak mechanizm działania lub farmakokinetyka. Takie podejście pozwoliłoby na znacznie lepsze udowodnienie powszechności występowania, a zarazem ważnej roli ugrupowań**

sulfonamidowych wśród leków o zróżnicowanej aktywności biologicznej. Mimo wspomnianych niedociągnięć, Doktorant w ciekawy i wyczerpujący sposób opisuje rolę związków sulfonamidowych, jako cząsteczek o właściwościach przeciwnowotworowych, wpływających na różne cele molekularne, m.in. białka z rodziny Bcl-2, MDM2, BRAF, kaspazy, receptory TLR-4, kinazy białkowe, mTOR, anhydrazy węglanowe, a także na komórkowe szlaki transdukcji sygnału i cykl komórkowy, etc. Wydaje się to uzasadnione z punktu widzenia poruszonej tematyki badawczej, a fragment ten, przygotowany rzetelnie i klarownie, w oparciu o starszą, ale i najnowszą literaturę, stanowi płynne wprowadzenie do badań własnych. Biorąc pod uwagę charakter prowadzonych badań naukowych, korzystniejsze byłoby jednak skupienie się przez Doktoranta na bardziej chemicznych aspektach omawianych cząsteczek, w tym przede wszystkim na wpływie ugrupowania sulfonamidowego na ich działanie lub farmakokinetykę, aniżeli charakteryzowanie wskazań klinicznych, czy też opis właściwości farmakodynamicznych.

Celem badań opisanych w niniejszej rozprawie doktorskiej było otrzymanie dwóch serii pochodnych 2-merkaptobenzenosulfonamidowych modyfikowanych we fragmencie sulfonamidowym podstawionymi lub niepodstawionymi ugrupowaniami imidazolidynowymi (typ I) lub benzimidazolidynowymi (typ II), o potencjalnych właściwościach przeciwnowotworowych w badaniach *in vitro*, przeprowadzonych na liniach komórkowych raka okrężnicy, piersi i szyjki macicy. Co ważne, w projektowaniu struktur nowych połączeń wykorzystano strategię hybrydyzacji molekularnej, tj. tworzenia cząsteczek zawierających w budowie co najmniej dwa ugrupowania farmakoforowe, w tym przypadku była to tripodstawiona 1,3,5-triazyna oraz fragment 2-merkaptobenzenosulfonamidowy. **W mojej ocenie zastosowana metoda hybrydyzacji jest interesująca i w pełni uzasadniona w oparciu o dane literaturowe, które jednoznacznie wskazują, iż związki wielocelowe mogą okazać się szczególnie przydatne do terapii chorób wieloczynnikowych, do których bez wątpienia należą nowotwory. Tym samym opisane badania wpisują się w światowe trendy w obszarze rozwoju nowych leków cytostatycznych.** Wybór fragmentów farmkoforowych został bardzo dobrze uzasadniony na podstawie danych literaturowych (ugrupowanie triazynowe), a także biorąc pod uwagę wynik wieloletnich badań własnych prowadzonych przez zespół Prof. Jarosława Sławińskiego w Katedrze i Zakładzie Chemii Organicznej GUM (fragment 2-merkaptobenzenosulfonamidowy). Układy podstawowe, właściwe dla sulfonamidów typu I i II, poddano wielokierunkowym i racjonalnym modyfikacjom chemicznym, których istotą było inkorporowanie podstawników lub większych fragmentów, mogących przyczynić się do nasilenia aktywności przeciwnowotworowej proponowanych związków, a ich wybór oparto o dane z piśmiennictwa specjalistycznego. **Analizując budowę chemiczną otrzymanych pochodnych nasuwa się jednak pytanie, czy Doktorant projektując nowe związki analizował ich struktury pod kątem właściwości lekopodobnych, tj. m.in. liczby HBD, HBA, parametru PSA, które są kluczowe chociażby dla wchłaniania z przewodu pokarmowego?**

W badaniach własnych Doktorant w wyniku trój etapowej i zoptymalizowanej syntezy organicznej otrzymał ogromną bibliotekę, 198 związków finalnych, których wspólnym elementem strukturalnym jest fragment 2-merkaptobenzenosulfonamidowy. Pochodne te

uzyskano ze zróżnicowaną, ale zadowalającą wydajnością, w oparciu m.in. o reakcje kondensacji, alkilowania i cyklokondensacji, prowadzącej do zamknięcia pierścienia triazyny. W ostatnim przypadku brakuje nieco opisu mechanizmu wspomnianej cyklizacji, który zaprezentowano na Schemacie 2 (s. 83). **W mojej ocenie bardzo mocną stroną rozprawy jest fakt, iż Doktorant skupił się w głównej mierze na badaniach chemicznych, których był wykonawcą, i które to *de facto* stanowią podstawę ubiegania się o stopień doktora. Część rozprawy dotycząca prac syntetycznych została opisana w przejrzysty i szczegółowy sposób, fragmenty te zostały wzbogacone o starannie przygotowane schematy, a dla każdego z produktów pośrednich i w szczególności końcowych zamieszczono dane opisujące ich właściwości fizykochemiczne i spektralne (m.in. analizę widm IR, ^1H NMR, ^{13}C NMR, dwuwymiarowych widm korelacyjnych (COSY) oraz MS lub HRMS, przy czym zakres analiz był różny dla różnych związków). Wartościowym uzupełnieniem badań strukturalnych była analiza rentgenokrytalograficzna, którą wykonano dla reprezentatywnego związku 11 w celu potwierdzenia jego preferowanej odmiany tautomerycznej w formie krystalicznej. Moim zdaniem zastosowane metody analityczne były adekwatne i umożliwiły precyzyjne potwierdzenie struktury otrzymanych pochodnych. W części analitycznej zastanawiający jest jednak brak oceny czystości związków przekazanych do badań *in vitro*, np. metodą HPLC lub UPLC, co jest kluczowe dla rzetelności uzyskiwanych wyników. Dodatkowo, w interpretacji widm ^1H NMR, którą opisano w badaniach własnych pominięto sygnały protonów aminowych fragmentów różnicujących, a ponadto nie skomentowano również wyników analiz ^{13}C NMR, co wynika najprawdopodobniej ze znacznej liczby otrzymanych związków, a przy tym ogromnej ilości danych spektralnych. W uzasadnieniu wprowadzenia atomu fluoru, bromu lub grupy trifluorometylowej do podstawnika benzyłowego wśród związków 74–139, warto byłoby również skupić się na ich wpływie na właściwości lipofilowe otrzymanych połączeń, które mogą decydować m.in. o zdolności penetrowania błon biologicznych z uwzględnieniem komórek nowotworowych. **Niezwykle wyczerpujący opis przeprowadzonych syntez oraz szczegółowa dyskusja/interpretacja danych analitycznych wskazuje na bardzo dobre opanowanie i biegłe posługiwanie się przez Doktoranta wiedzą z zakresu syntezy i analizy związków organicznych.** Cennym wzbogaceniem badań chemicznych były analizy QSAR przeprowadzone przez Doktoranta, które umożliwiły *nota bene* z sukcesem, korelację pomiędzy wybranymi deskryptorami opisującymi właściwości fizykochemiczne związków (m.in. hydrofobowość, polarność oraz efekt indukcyjny) i działaniem cytostatycznym otrzymanych związków. Tego typu dane są szczególnie cenne z punktu widzenia projektowania związków o potencjalnie silniejszej aktywności biologicznej. Takie podejście do rozwoju nowych cząsteczek dowodzi, iż proponowane i konsekwentne modyfikacje chemiczne miały racjonalne uzasadnienie, co świadczy zarazem o dobrej znajomości przez Doktoranta zagadnień związanych z poszukiwaniem nowych substancji bioaktywnych. Potwierdzeniem tego faktu jest również przeprowadzona przez Doktoranta szczegółowa analiza zależności struktura - aktywność przeciwnowotworowa w różnych seriach pochodnych, która umożliwiła zidentyfikowanie elementów budowy chemicznej kluczowych dla działania przeciwnowotworowego. W tym kontekście, na szczególną uwagę zasługuje Schemat 11 (s. 108), który w bardzo klarowny sposób pokazuje kolejne**

i systematyczne modyfikacje chemiczne oraz ich wpływ na aktywność cytotoksyczną w poszczególnych grupach omawianych związków.

Badania *in vitro* oceniające potencjał przeciwnowotworowy służyły do zweryfikowania postawionej hipotezy badawczej i przeprowadzono je w zewnętrznych jednostkach badawczych (tj. Międzyuczelnianym Wydziale Biotechnologii UG-GUMed i Narodowym Instytucie Onkologii w Warszawie). Warto podkreślić, iż klasyczna metoda oceny działania cytostatycznego, w której wykorzystano linie komórkowe raka okrężnicy (HCT-116), raka piersi (MCF-7 i T47D), raka szyjki macicy (HeLa) oraz nowotworu jajnika (A2780 i SOKV-3), została wzbogacona dla wybranych związków (**36 i 130**) o wyniki uzyskane metodą cytometrii przepływowej na linii MCF-7, które dowiodły, iż pochodne te hamują cykl komórkowy w fazie G0/G1 (**36 i 130**) lub G2/M (**130**), przy czym efekt ten był zależny od zastosowanego stężenia 10 lub 25 μM . **Wybór linii komórkowych jest według mnie uzasadniony i znajduje odzwierciedlenie w danych epidemiologicznych, które jednoznacznie pokazują, iż rak piersi, jelita grubego i szyjki macicy należą do najczęściej diagnozowanych nowotworów. W mojej ocenie bardzo ważne, iż w badaniach *in vitro* wykorzystano również linię normalnych keratynocytów ludzkich (HaCaT) w celu różnicowania aktywności pomiędzy komórkami nowotworowymi i zdrowymi, co jest wstępnym krokiem weryfikującym selektywność działania, ale i potencjalnie bezpieczeństwo stosowania otrzymanych związków.** W tej części rozprawy brakuje nieco porównania aktywności oraz selektywności otrzymanych związków z lekiem referencyjnym, tj. cisplatyną, której dane pokazano w tabelach. Taka dyskusja pozwoliłaby na łatwiejszą ocenę potencjału „lecniczego” nowych związków w stosunku do standardu jakim jest wspomniany referencyjny preparat.

Cele badań zostały dobrze sprecyzowane, poszczególne zadania badawcze zaplanowano logicznie, konsekwentnie zrealizowano, co umożliwiło zweryfikowanie postawionej hipotezy, tj. uzyskanie pochodnych sulfonamidowych o silnych właściwościach przeciwnowotworowych w badaniach *in vitro*. Z punktu widzenia chemii leków szczególnie cenne i interesujące są dla mnie wnioski płynące z analizy SAR, które pozwoliły na zidentyfikowanie fragmentów strukturalnych szczególnie istotnych dla działania biologicznego (był to przede wszystkim podstawnik benzylowy z grupami $-\text{CF}_3$). Wyniki te są kluczowe do projektowania nowych połączeń w jednostce, ale uzyskane dane po ich opublikowaniu przyczynią się również do wzbogacenia światowej wiedzy w kontekście badań prowadzonych wśród pochodnych o budowie sulfonamidowej, jako kandydatów na nowe leki przeciwnowotworowe.

Najważniejszym osiągnięciem Doktoranta wynikającym z przeprowadzonych badań, oprócz otrzymania biblioteki oryginalnych związków oraz opracowania modeli QSAR, było zidentyfikowanie związków będących silnymi cytostatykami wobec testowanych linii komórkowych. Do szczególnie obiecujących połączeń zaliczyć można związki **36, 130, 155 i 161**, które w stosunkowo niskich stężeniach wykazały aktywność zbliżoną do modelowego leku cytostatycznego, tj. cisplatyny. Pomimo bardzo wstępnego charakteru badań opisanych w niniejszej rozprawie (m.in. brak danych *in vivo* w odniesieniu do skuteczności, profilu farmakokinetycznego oraz bezpieczeństwa *in vitro* [off targets]), prezentowane związki wydają

się być ciekawymi kandydatami do dalszego i szerokiego rozwoju przedklinicznego lub mogą stanowić prototypy chemiczne do dalszych wielokierunkowych modyfikacji chemicznych, szczególnie pod kątem optymalizacji właściwości fizykochemicznych.

Podsumowując, uzyskane wyniki uważam z całym przekonaniem za oryginalne, innowacyjne i wartościowe dla rozwoju dyscypliny nauki farmaceutycznej, w szczególności specjalności chemia organiczna i chemia leków, a formę ich dyskusyjnego przedstawienia za satysfakcjonującą i na tym etapie wyczerpującą. Badania ujęte w rozprawie doktorskiej zostały zaplanowane w sposób logiczny i konsekwentnie zrealizowane. Doktorant w sposób jasny formułuje zakładane cele, umiejętnie dobiera odpowiednie narzędzia badawcze służące weryfikacji hipotezy badawczej, planuje kolejne eksperymenty w kooperacji z przedstawicielami innych jednostek naukowych, co uważam za bardzo cenne dla prac doświadczalnych, i co świadczy równocześnie o dojrzałości naukowej, a także umiejętności pracy zespołowej kandydata do stopnia doktora.

Szczegółowa analiza wyników rodzi pewne wątpliwości, pytania i sugestie, które nie wpływają w żadnym stopniu na wysoki poziom naukowy badań opisanych w niniejszej rozprawie. Należy traktować je jedynie jako wskazówki, które mogą być pomocne w trakcie przygotowania publikacji, a także stanowią element naukowej dyskusji, która jest kluczowa w postępowaniach awansowych.

- W strukturze bumetanidu (s. 30) zbyteczne wydaje się wstawienie skrótu Me oznaczającego grupę metylową. Należy podkreślić, iż podobnego skrótu nie zastosowano we wzorach innych leków, np. metolazonu, co jest pewną niekonsekwencją w prezentowaniu budowy chemicznej omawianych leków, bądź kandydatów na leki i dotyczy także innych struktur znajdujących się w dysertacji,
- Wprowadzenie numeracji Tx lub Lx dla leków posiadających nazwę INN jest w moim odczuciu zbyteczne, ponieważ symbole te nie pojawiają się w tekście. Numeracja ta powinna dotyczyć jedynie związków, które nie posiadają określonej nazwy, np. substancji na etapie badań przedklinicznych,
- W kilku miejscach rozprawy (s. 33-36, 55, 78) pojawiają się nazwy leków w języku angielskim, podczas gdy w specjalistycznych opracowaniach funkcjonują odpowiedniki polskie, takie jak m.in. parekoksyb, wenetoklaks, triciribina, abemacyklib, itp. Podobna uwaga dotyczy terminu „*splicing*” RNA,
- W tekście obecne są również pewne „niezgrabności” językowe, m.in. fragment „w celu pokonania toksyczności” (s. 36), „rusztowania pirolowe i pirolopirymidynowe” (s. 62), „za pomocą osłony Boc” (s. 70), które byłoby korzystniej zamienić odpowiednio na: „w celu obniżenia lub zredukowania toksyczności”, „pierścienie pirolowe i pirolopirymidynowe”, „za pomocą grupy protekcyjnej Boc”. Te drobne stylistyczne uchybienia są najczęściej wynikiem zbyt wiernego tłumaczenia z języka angielskiego albo zastosowanych skrótów myślowych, czego należy unikać w opracowaniach naukowych,
- Na s. 65 stwierdzenie dotyczące „określenia parametrów farmakodynamicznych”, jest niejasne i nie precyzuje o jakie parametry chodzi,

- W tekście rozprawy brakuje symboli T70 i T71, które ilustrują stereoizomery tranilcyprominy,
- Na Ryc. 19. (s. 78) nie przedstawiono struktury abemacyklibu i dowitanibu, chociaż wymienione są jako przykłady w tekście, i odwrotnie w przypadku imatynibu obecna jest struktura, natomiast nazwa leku nie figuruje w opisie,
- S. 99 6-członowy pierścień, jako proponowana modyfikacja związków przedstawionych na Schemacie 7, to perhydropirymidyna lub heksahydropirymidyna, a nie tetrahydropirymidyna,
- Wyjaśnienia wymaga podstawa wyboru związków **36** i **130** do oceny ich wpływu na cykl komórkowy oraz indukcję apoptozy,
- Masy jonów pseudomolekularnych, które wyznaczono dla wybranych związków końcowych metodą spektrometrii masowej MALDI-TOF/TOF zostały podane ze zbyt dużą dokładnością do 0,0001 (prawidłowa dokładność to 0,1),
- W opisie danych fizykochemicznych poszczególnych związków, a w szczególności finalnych pochodnych, brak jest informacji o ich właściwościach fizycznych,
- Czy w oparciu o dane fizykochemiczne da się wytłumaczyć silniejszą aktywność pochodnych piperydynowych (**27**, **28**) vs. piperazynowe (**16**, **26**), co opisano na s. 111? Warto podkreślić, iż podobną zależność obserwowano również w przypadku innych analogów,
- Jednym z celów niniejszej rozprawy (patrz s. 80) była próba wyjaśnienia mechanizmu działania molekularnego otrzymanych pochodnych, natomiast problem ten nie został rozwinięty w opracowaniu. Dlatego też nasuwa się pytanie o potencjalny punkt lub punkty uchwytu dla działania otrzymanych związków.

Reasumując, pod względem merytorycznym i formalnym przedłożona do oceny rozprawa doktorska spełnia warunki określone w art. 187 ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. – Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz. U. z 2022 r. poz. 574, z późn. zm.), zatem wnoszę do Rady Nauk Farmaceutycznych Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego, o jej przyjęcie i dopuszczenie Autora, mgr inż. Łukasza Tomorowicza, do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Mając na uwadze innowacyjność, multidyscyplinarny charakter, kompleksowość i wysoki poziom naukowy przedstawionej do oceny rozprawy doktorskiej, a także fakt, że opisane w niej wyniki są przedmiotem dwóch prac oryginalnych o sumarycznym IF = 11,848 (Int. J. Mol. Sci. 2020, 21, 2924; Int. J. Mol. Sci. 2022, 23, 7178), w których Doktorant jest pierwszym autorem, wnioskuję o jej wyróżnienie.

Kraków, 24 listopada 2022

Katedra Chemii Farmaceutycznej UJ CM
Zakład Chemii Leków

prof. dr hab. Krzysztof Kamiński