TRATAMIENTO DE LA DISCINESIA CILIAR PRIMARIA

TREATMEN OF CILIARY PRIMARY DISCINESIA

Dra. Amparo Escribano Montaner

Profesora Titular de Pediatría. Departamento POG. Universidad de Valencia. España

Jefe Clínico del Servicio de Pediatría. Unidad de Neumología y Fibrosis quística. Consulta experta de Orphanet en DCP, DAAT, FQ y EPI.

Hospital Clínico Universitario de Valencia. España.

ABSTRACT

At present, there is no specific treatment for primary ciliary dyskinesia, nor controlled and randomized clinical trials to determine how the management and monitoring of these patients should be considered. The therapeutic options are extrapolated from other diseases, such as cystic fibrosis, or non-cystic fibrosis bronchiectasis. However, the implementation of specific groups of experts, both in the USA (PDC-foundation) and in Europe (BESTCILIA or BEAT-PD), are helping to increase knowledge of the disease, opening research channels and seeking new treatments. Until we have therapies capable of correcting the basic defect of the disease, the pillars of treatment are the daily cleansing of the airways and aggressive antibiotherapy against respiratory infections. Multidisciplinary care in specialized centers where pulmonary function is monitored and the infection is prevented and treated will improve, as in cystic fibrosis, the results of patients.

Key words: primary ciliary dyskinesia, PCD, treatment.

RESUMEN

En la actualidad no existe un tratamiento específico para la discinesia ciliar primaria, ni se cuenta con ensayos clínicos controlados y randomizados que permitan determinar cómo debe plantearse el manejo y seguimiento de estos pacientes. Las opciones terapéuticas son extrapoladas de otras enfermedades, como la fibrosis quística, o las bronquiectasias no fibrosis quística. Sin embargo, la puesta en marcha de grupos específicos de expertos, tanto en USA (PDC-foundation) como en Europa (BESTCILIA o BEAT-PD), están permitiendo incrementar el conocimiento de la enfermedad, abriendo vías de investigación y buscando nuevos tratamientos. Hasta contar con terapias capaces de corregir el defecto básico de la enfermedad, los pilares del tratamiento son la limpieza diaria de las vías aéreas y la antibioterapia agresiva frente a las infecciones respiratorias. La atención multidisciplinar en centros especializados donde se monitorice la función pulmonar y se prevengan y traten las infecciones mejorará, como en la fibrosis quística, los resultados de los pacientes.

Palabras clave: discinesia ciliar primaria, DCP, tratamiento.

INTRODUCCIÓN

La discinesia ciliar primaria (DCP) es una enfermedad rara, escasamente conocida y con un diagnóstico complejo, al no depender de una sola prueba concluyente sino de una serie de técnicas sofisticadas que requieren medios específicos y personal experto. Todo ello condiciona un importante infradiagnóstico, o retraso diagnóstico (1), así como dificultades en el control y seguimiento de los pacientes, ya que el carácter multisistémico de la enfermedad exige una atención multidisciplinar por parte de diversos especialistas (neumólogos, fisioterapeutas, otorrinolaringólogos,...), pediátricos y de adultos, expertos en PCD. La coordinación de esa atención dependerá, en cada país, de su propia organización sanitaria, de la accesibilidad geográfica y de las preferencias de los pacientes. En este sentido, el Servicio Nacional de Salud del Reino Unido puede servir de ejemplo al disponer, desde 2012, de un servicio centralizado y altamente especializado constituido por cuatro centros pediátricos nacionales de DCP a los que se sumaron,

en 2018, otros servicios complementarios de adultos. En ellos se lleva a cabo, al menos, una revisión anual y se traza un plan de seguimiento individualizado, a desarrollar por médicos locales de atención primaria o secundaria. Se pautan visitas adicionales, al menos cada 3 meses, a efectuar en uno de los Centros nacionales, o mediante la atención compartida con el equipo de especialistas locales. La familia dispone además, de una línea de asesoramiento telefónico a cargo de los profesionales involucrados en su cuidado (2). En todos los casos, en los primeros años de adolescencia, el paciente se integra en un programa de transición a adultos que le permite adquirir los conocimientos y habilidades necesarios para administrar su propia atención médica (3). Por otra parte, comienzan a existir redes internacionales de interrelación entre los centros de referencia de cada país, lo que puede favorecer el acercamiento entre los profesionales dedicados a la DCP, y mejorar tanto el diagnóstico de la enfermedad como su tratamiento.

SEGUIMIENTO Y TRATAMIENTO ESPECÍFICO

En la actualidad no existe un tratamiento específico para la DCP, ni se cuenta con ensayos clínicos controlados y randomizados. Los protocolos existentes se limitan a consensos de expertos (4,5) extrapolados de evidencias de

Correspondencia:

Avenida Blasco Ibañez, 17-20. 46010-Valencia (España)

Teléfono: (34)961973500/ (34)961973879

aescribano@separ.es

otras enfermedades con aclaramiento mucociliar defectuoso, como la fibrosis quística (FQ), o las bronquiectasias no-FQ, en las que se trata de preservar la función pulmonar mediante la eliminación del moco, prevención y detección precoz de las infecciones respiratorias, y tratamiento agresivo de las mismas. Aun así, la FQ es una enfermedad distinta a la DCP en su fisiopatología, evolución y pronóstico (6), por lo que sería necesario contar con guías propias basadas en evidencia (7). De cualquier modo, en los últimos 12 años se ha ido avanzando en el conocimiento y atención a esta enfermedad (3):

- En 2007, se constituye en la Sociedad respiratoria Europea (ERS), un grupo de trabajo sobre DCP, integrado por representantes de 23 Centros europeos, que pone en evidencia las importantes disparidades diagnósticas y terapéuticas existentes (1,8), y que en 2009, publica el primer consenso sobre diagnóstico y tratamiento de esta enfermedad en niños (4).
- De forma similar, en EEUU, en 2016, la PCD-Foundation (www.cdfdfoundation.org) presenta su propio consenso (5) y promueve el conocimiento de la DCP a través de conferencias anuales, educación comunitaria, defensa del paciente y financiación de la investigación.
- Entre 2012–2015, se crea el Grupo BESTCILIA que pone en marcha el Registro europeo de DCP (9), la cohorte internacional de DCP (iPCD) con más de 3000 pacientes (10) y el primer ensayo clínico (11). Desarrolla y valida cuestionarios de calidad de vida (QOL-PCD) específicos para niños y adultos afectados (12, 13).
- Desde 2016, la red BEAT-PCD (COST Action BM1407), constituida por clínicos e investigadores, y financiada por la Unión Europea, coordina la investigación de la DCP en Europa, con el fin de profundizar en el conocimiento de la enfermedad, estudiar su progresión y encontrar terapias que conduzcan a mejoras en su pronóstico a largo plazo.

En esta revisión nos planteamos recoger y actualizar los aspectos claves del seguimiento y manejo de los niños con DCP.

EFFECTOS EN EL CRECIMIENTO Y DESARROLLO

Datos recientes reflejan reducciones de la talla y del IMC, independientes de la edad y sexo, pero relacionados con el retraso diagnóstico, el VEF₁ y la CVF (14). Estos hallazgos sugieren que el diagnóstico temprano y la inclusión de un asesoramiento y control nutricional, podría mejorar el crecimiento y retrasar el deterioro de la función pulmonar en estos pacientes (7). Del mismo modo, conociendo que el déficit de vitamina D es un hallazgo común en la DCP y condiciona una peor calidad de vida (15), se recomienda su monitorización y tratamiento.

ENFERMEDAD PULMONAR

Terapias de limpieza de las vías respiratorias

El problema básico de la DCP es la existencia de un aclaramiento mucociliar deficiente, o ausente, por lo que las terapias respiratorias que facilitan la eliminación del moco son esenciales para reducir la estasis de secreciones, las atelectasias, la infección-inflamación bronquial, y la progresión de la enfermedad pulmonar (2). La limpieza diaria de la vía aérea y la antibioterapia agresiva frente a las infecciones respiratorias, son los pilares fundamentales del tratamiento de la enfermedad pulmonar.

• Fisioterapia respiratoria

No hay evidencia ni consenso sobre las técnicas de fisioterapia respiratoria más efectivas que, además, varían en los distintos centros (4). En lo que todos coinciden es en aplicarlas tan pronto como se considere probable el diagnóstico de DCP (3). Los fisioterapeutas respiratorios, como parte del equipo multidisciplinar, deben diseñar un protocolo individualizado, acorde a la edad del niño, preferencias, propiedades del moco y gravedad de la enfermedad (3,16). Generalmente se recomienda realizar dos sesiones diarias, aumentando el número durante las exacerbaciones (2).

• Ejercicio

El ejercicio mejora la fuerza de los músculos respiratorios y la condición aeróbica, reducida en los pacientes con DCP (15), por lo que debe prescribirse en combinación con las terapias de aclaramiento de las vías respiratorias (3, 17). Su realización antes de la fisioterapia, incrementa su efectividad y tiene un efecto broncodilatador mayor que el de los propios fármacos agonistas β_2 (18).

• Terapia inhalatoria

En los pacientes con FQ se ha demostrado que determinados medicamentos inhalados alteran las propiedades del moco o facilitan su eliminación. Sin embargo, al tratarse de enfermedades distintas, no se puede asegurar que en la DCP se obtengan los mismos resultados.

- La *solución salina hipertónica* nebulizada mejora el aclaramiento mucociliar y reduce las exacerbaciones en adultos con bronquiectasias no FQ (20), sin lograr grandes cambios en la espirometría, colonización del esputo o calidad de vida. En la DCP, sólo existe un estudio aleatorio, controlado, cruzado, con 22 pacientes, que no obtiene beneficio en ninguno de los parámetros estudiados (20).
- La *DNasa humana recombinante*, utilizada comúnmente en la FQ para lisar el ADN de los neutrófilos, se ha mostrado ineficaz en las bronquiectasias no FQ (22). En la DCP apenas se tiene experiencia, sólo en casos aislados, por lo que no puede recomendarse (17).
- Algunos estudios hablan a favor del papel del *uridin-59-trifosfato (UTP)* (22) y del *manitol* (23) inhalados, en la mejora del aclaramiento pulmonar, pero se

- precisan más ensayos para poder recomendarlos.
- Los agonistas β_2 y los corticosteroides inhalados no están indicados de forma rutinaria en estos pacientes, a menos que tengan asma o reactividad de las vías respiratorias (4, 5, 17).

Manejo y prevención de las infecciones pulmonares

De nuevo, la evidencia es escasa y las directrices se extrapolan de la experiencia en la FQ (4, 5), aunque existen diferencias microbiológicas entre las dos enfermedades. En la DCP, *Haemophilus influenzae* es el patógeno más común y precoz (35-65% en niños y adolescentes) y *Pseudomonas aeruginosa* menos prevalente, aunque aumenta con la edad (de 21 a 51%) (24). La realización de cultivos de esputo [≥ 2 -4 veces/año, según los consensos (4, 5)] y el tratamiento agresivo de los nuevos aislamientos, reducen la progresión de la enfermedad (3). Aun así mientras la antibioterapia en las exacerbaciones no se discute, no está claro si deberían tratarse los aislamientos bacterianos cuando no se acompañan de indicadores clínicos. En las exacerbaciones leves se emplea antibioterapia oral y se incrementa la fisioterapia respiratoria. Las graves pueden requerir antibióticos intravenosos y hospitalización (5), con dosis que podrían ser inferiores a las utilizadas en la FQ. Sin embargo, recientemente se ha publicado el caso de un niño de 10 años con exacerbación respiratoria, en el que la dosis de tobramicina (única diaria), tuvo que incrementarse hasta los 12,8 mg/kg (similar a la usada en la FQ), para lograr los objetivos farmacocinéticos (25). Los antibióticos se seleccionan en base a los resultados más recientes del cultivo de esputo, teniendo en cuenta el historial de colonización respiratoria del paciente. La duración del tratamiento suele ser de 14-21 días, de acuerdo a las pautas propuestas para las bronquiectasias FQ y no FQ.

Los antibióticos inhalados se suelen reservar para la infección por *P. aeruginosa*, aunque pueden ser una opción para las exacerbaciones respiratorias (5) y para pacientes sintomáticos con enfermedad pulmonar moderada-grave e infección bronquial crónica. La tobramicina inhalada (300 mg nebulizados, dos veces al día, durante un período de 28 días), debe considerarse ante la primera evidencia de crecimiento de *P. aeruginosa* (26), dado que su presencia se asocia, como en la FQ, con peor función pulmonar (27). Del mismo modo, parece prudente segregar a los pacientes e implementar estrategias para prevenir la propagación de ciertos patógenos ya que los riesgos de infección cruzada son, probablemente, similares a los de la FQ (3).

Cuando se requieren ciclos repetidos de antibióticos podría considerarse la profilaxis con macrólidos (4,5). Para valorar su efectividad se está llevando a cabo actualmente un estudio prospectivo multicéntrico, aleatorio, doble ciego, con azitromicina (11).

La inmunización neumocócica, dentro del programa de inmunización normal, y la vacunación anual contra virus influenza, debe indicarse en todos los pacientes, así como la inmunoprofilaxis frente a virus respiratorio sincicial (VRS) en los lactantes con PCD, el primer año de vida (4, 5, 17).

Enfermedad terminal. Complicaciones

En los casos avanzados, con bronquiectasias localizadas severas y reagudizaciones reiteradas, en los que falla el tratamiento habitual, podría valorarse la posibilidad de una segmentectomía o lobectomía del territorio afecto. Del mismo modo, el trasplante de pulmón puede considerarse en pacientes con enfermedad terminal, ya que su supervivencia es similar a la de la población general. En ellos, las anomalías de sitio podrían representar una barrera en la selección del pulmón donado y requerir una planificación quirúrgica avanzada (28).

AFECTACIÓN DE LAS VÍAS AÉREAS SUPERIORES

En las vías respiratorias altas, la patología derivada del trastorno mucociliar afecta a las fosas nasales, senos paranasales y oído medio.

La rinosinusitis crónica (RSC) es el sello distintivo de la DCP ($\geq 70\%$ de los pacientes) (29) y la poliposis rinosinusal prevalece hasta en el 50% de los adultos (29), alterando extraordinariamente su calidad de vida (13). En cuanto a las manifestaciones otológicas, la otitis media aguda con efusión se da en prácticamente el 100% de los niños <12 años (30) y, aunque tienden a mejorar con el tiempo, se suele asociar a una pérdida auditiva conductiva moderada que podría dificultar la adquisición del habla.

El manejo y tratamiento de estos procesos se extrapola de la población general, o de la FQ, y es abordado en profundidad en otro artículo de esta revista.

MANIFESTACIONES NO RESPIRATORIAS

Cardiopatía/Heteroataxia

La cardiopatía congénita, si está presente, suele requerir cirugía correctiva o paliativa. Cuando, además, se une a heteroataxia, existe un mayor riesgo de mortalidad postoperatoria y de complicaciones respiratorias con la anestesia (30). Se recomienda por ello una cuidadosa evaluación y preparación preoperatorias y un manejo respiratorio periquirúrgico intenso.

Infertilidad

Las inyecciones intracitoplasmáticas de espermatozoides podrían facilitar la concepción en hombres con cilios inmóviles, mientras que la fertilización in vitro y la implantación intrauterina podrían ayudar a las mujeres con PCD y disminución de la fertilidad (31).

NUEVAS TERAPIAS

Actualmente algunos ensayos clínicos investigan el efecto de determinados medicamentos en la DCP, bien sobre la función pulmonar con soluciones inhaladas de inhibidores del canal de sodio epitelial (NCT02871778. Vertex Pharmaceuticals), bien in vitro, con aminoglucosidos, que han demostrado estimular la lectura traslacional de los condones de terminación prematura en 5 genes implicados en la

enfermedad (32). Estamos, por ello, en una etapa emocionante en la que el mejor conocimiento de la genética y fenotipo de la DCP, puede conducir al desarrollo de nuevas estrategias terapéuticas. Sin embargo, la heterogeneidad genética de la DCP causada por mutaciones en más de 30 genes, muchos aún no identificados, dificulta el desarrollo de terapias capaces de corregir el defecto básico de la enfermedad, o de restaurar la función de proteínas defectuosas, como ocurre en la FQ. De cualquier modo, recientemente un grupo de investigadores ha logrado aplicar por vez primera la "edición de genes" en esta patología, restaurando la función del gen DNAH11 ex vivo y reemplazando la mutación inactivadora por una secuencia de tipo salvaje en la célula enferma (33), lo que abre nuevas vías al tratamiento de la PCD.

Declaración de conflicto de intereses

La Dra. Amparo Escribano declara no tener ningún conflicto de intereses.

REFERENCIAS

1. Strippoli MP, Frischer T, Barbato A, Snijders D, Maurer E, Lucas JSA, et al, for the ERS Task Force on primary ciliary dyskinesia in children. Management of primary ciliary dyskinesia in European children: recommendations and clinical practice. *Eur Respir J*. 2012; 39: 1482–1491.
2. Kuehni CE, Goutaki M, Rubbo B, Lucas J. Management of primary ciliary dyskinesia: current practice and future perspectives. *Eur Respir Monogr* 2018; 81: 282–299.
3. Lucas JS, Alanin M Ch, Collins S, Harris A, Johansen HK, Nielsen KG, Papon JF, Robinson P & Walker WT. Clinical care of children with primary ciliary dyskinesia, *Expert Rev Respir Med*, 2017; 11:10, 779-790.
4. Barbato A, Frischer T, Kuehni CE, Snijders D, Azevedo I, Baktai G, et al. Primary ciliary dyskinesia: a consensus statement on diagnostic and treatment approaches in children. *Eur Respir J* 2009; 34: 1264–76.
5. Shapiro AJ, Zariwala MA, Ferkol T, Davis SD, Sagel SD, Dell SD, et al. Genetic Disorders of Mucociliary Clearance Consortium. Diagnosis, monitoring, and treatment of primary ciliary dyskinesia: PCD foundation consensus recommendations based on state of the art review. *Pediatr Pulmonol*. 2016 Feb. 51 (2):115-32.
6. Cohen-Cymbereknoh M, Simanovsky N, Hiller N, Hillel AG, Shoseyov D, Kerem E. Differences in disease expression between primary ciliary dyskinesia and cystic fibrosis with and without pancreatic insufficiency. *Chest*. 2014; 145(4):738-744.
7. Lucas JS, Carroll M. Primary Ciliary Dyskinesia and Cystic Fibrosis: Different Diseases Require Different Treatment. *Chest* 2014; 145 (4): 674-76.
8. Kuehni CE, Frischer T, Strippoli MP, Maurer E, Bush A, Nielsen KG, et al; ERS Task Force on Primary Ciliary Dyskinesia in Children. Factors influencing age at diagnosis of primary ciliary dyskinesia in European children. *Eur Respir J*. 2010;36(6):1248–1258.
9. Werner C, Lablans M, Ataian M, Raidt J, Wallmeier J, Große-Onnebrink J, et al. An international registry for primary ciliary dyskinesia. *Eur Respir J*. 2016;47(3):849–859.
10. Goutaki M, Maurer E, Halbeisen FS, Amirav I, Barbato A, Behan L, et al, on behalf of the PCD Italian Consortium, on behalf of the Swiss PCD Group, on behalf of the French Reference Centre for Rare Lung Diseases, on behalf of the Genetic Disorders of Mucociliary Clearance Consortium. The international primary ciliary dyskinesia cohort (IPCD Cohort): methods and first results. *Eur Respir J*. 2017; 49(1): 1-10.
11. Kobbernagel HE, Buchvald FF, Haarman EG, Casaulta C, Collins SA, et al. Study protocol, rationale and recruitment in a European multi-centre randomized controlled trial to determine the efficacy and safety of azithromycin maintenance therapy for 6 months in primary ciliary dyskinesia. *BMC Pulm Med* (2016) 16:104: 1-11.
12. Behan L, Leigh MW, Dell SD, Dunn Galvin A, Quittner AL, Lucas JS. Validation of a health-related quality of life instrument for primary ciliary dyskinesia (QOL-PCD). *Thorax*. 2017 Sep; 72(9):832-839.
13. Lucas JS, Behan L, Dunn Galvin A, Alpern A, Morris AM, Carroll MP, et al. A quality-of-life measure for adults with primary ciliary dyskinesia: QOL-PCD. *Eur Respir J*. 2015; 46(2):375–383.
14. Goutaki M, Halbeisen FS, Spycher BD, Maurer E, Belle F, Amirav I, et al; PCD Israeli Consortium; Swiss PCD Group; French Reference Centre for Rare Lung Diseases. Growth and nutritional status, and their association with lung function: a study from the international Primary Ciliary Dyskinesia Cohort. *Eur Respir J* 2017 50: 1701659.
15. Mirra V, Caffarelli C, Maglione M, Valentino R, Perruolo G, Mazzearella C, et al. Hypovitaminosis D: a novel finding in primary ciliary dyskinesia. *Ital J Pediatr* 2015; 41: 14-19.
16. Schofield LM, Duff A, Brennan C. Airway clearance techniques for primary ciliary dyskinesia; is the cystic fibrosis literature portable? *Paediatr Respir Rev* 2018; 25: 73–77.
17. Polineni D, Davis SD, Dell SD. Treatment recommendations in Primary Ciliary Dyskinesia. *Paediatr Respir Rev*. 2016; 18:39–45.
18. Phillips GE, Thomas S, Heather S, Bush A. Airway response of children with primary ciliary dyskinesia to exercise and beta 2-agonist challenge. *Eur Respir J* 1998; 11: 1389–91.
19. Hart A, Sugumar K, Milan SJ, Fowler SJ, Crossingham I. Inhaled hyperosmolar agents for bronchiectasis. *Cochrane Database Syst Rev* (2014) 5: CD002996.10.1002/14651858.CD002996.pub3.
20. Paff T, Daniels JM, Weersink EJ, Lutter R, Vonk Noordegraaf A, Haarman EG. A randomised controlled trial on the effect of inhaled hypertonic saline on quality of life in primary ciliary dyskinesia. *Eur Respir J*. 2017 Feb 23; 49(2). pii: 1601770. doi: 10.1183/13993003.01770-

- 2016.
21. O'Donnell AE, Barker AF, Ilowite JS, Fick RB. Treatment of idiopathic bronchiectasis with aerosolized recombinant human DNase I. rhDNase Study Group. *Chest* .1998; 113:1329–34.
 22. Noone PG, Bennett WD, Regnis JA, Zeman KL, Carson JL, King M. Effect of aerosolized uridine-5'-triphosphate on airway clearance with cough in patients with primary ciliary dyskinesia. *Am J Respir Crit Care Med*, 1999; 160:144-9.
 23. Bilton D, Tino G, Barker AF, Chambers DC, De Soyza A, Dupont LJ, et al. Inhaled mannitol for non-cystic fibrosis bronchiectasis: a randomised, controlled trial. *Thorax* 2014; 69:1073–9.
 24. Wijers CHDM, Chmiel JF, Gaston BM. Bacterial infections in patients with primary ciliary dyskinesia: Comparison with cystic fibrosis *Chron Respir Dis*. 2017; 14(4): 392–406.
 25. Higgins KL, Noda C, Stultz JS. Extended Interval Tobramycin Pharmacokinetics in a Pediatric Patient With Primary Ciliary Dyskinesia Presenting With an Acute Respiratory Exacerbation. *J Pediatr Pharmacol Ther*. 2018 Mar-Apr; 23(2):159–63.
 26. Stillwell PC, Wartchow EP, Sagel SD. Primary ciliary dyskinesia in children: a review for pediatricians, allergists, and pediatric pulmonologists. *Pediatr Allergy Immunol Pulmonol* (2011) 4:191–6.
 27. Frija-Masson J, Bassinet L, Honore I, Dufeu N, Housset B, Coste A, et al. Clinical characteristics, functional respiratory decline and follow-up in adult patients with primary ciliary dyskinesia. *Thorax* 2017; 72: 154–160.
 28. Hayes D Jr, Reynolds SD, Tumin D. Outcomes of lung transplantation for primary ciliary dyskinesia and Kartagener syndrome. *J Heart Lung Transplant*. 2016; 35:1377–1378.
 29. Ghedia R, Ahmed J, Navaratnam A, Harcourt J. No evidence of cholesteatoma in untreated otitis media with effusion in children with primary ciliary dyskinesia. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2018 Feb;105:176-180.
 30. Harden B, Tian X, Giese R, Nakhleh N, Kureshi S, Francis R, et al. Increased postoperative respiratory complications in heterotaxy congenital heart disease patients with respiratory ciliary dysfunction. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2014 Apr; 147(4):1291-1298.
 31. Reula A, Lucas JS, Moreno-Galdó A, Romero T, Milara X, Carda C, et al. New insights in primary ciliary dyskinesia, *Exp Opin Orphan Drugs*, 5:7, 537-48.
 32. Bukowy-Bieryllo Z, Dabrowski M, Witt M, Zietkiewicz E. Aminoglycoside- stimulated readthrough of premature termination codons in selected genes involved in primary ciliary dyskinesia. *RNA Biol*. 2016; 13: 1041–1050.
 33. Lai M, Pifferi M, Bush A, Piras M, Michelucci A, Di Cicco M, et al. Gene editing of DNAH11 restores normal cilia motility in primary ciliary dyskinesia. *J Med Genet*. 2016; 53:242–9.