

The Effect of Omnaris[®] on the Inflammatory Reaction and Mucin Gene Expression from Nasal Polyp Epithelial Cells

Seung-Heon Shin, Seung-Hyun Kang, Hyo-Seung Jin, Yee-Hyuk Kim, and Mi-Kyung Ye

Department of Otolaryngology-Head and Neck Surgery, School of Medicine, Catholic University of Daegu, Daegu, Korea

옴나리스[®]에 의한 비용상피세포 염증반응 및 점액유전자 발현 억제

신승현 · 강승현 · 진효승 · 김이혁 · 예미경

대구가톨릭대학교 의과대학 이비인후과학교실

Received December 13, 2013

Revised May 12, 2014

Accepted June 9, 2014

Address for correspondence

Seung-Heon Shin, MD
Department of Otolaryngology-
Head and Neck Surgery,
School of Medicine,
Catholic University of Daegu,
33 Duryugongwon-ro 17-gil,
Nam-gu, Daegu 705-718, Korea
Tel +82-53-650-4530
Fax +82-53-650-4533
E-mail hsseung@cu.ac.kr

Background and Objectives Glucocorticoids are a potent anti-inflammatory agent. The authors conducted this study to investigate the effect of Omnaris[®] on suppression of inflammation induction and mucin gene expression in nasal polyp epithelial cells.

Subjects and Method Primary nasal polyp epithelial cells were stimulated by 5 ug/mL of streptococcal enterotoxin B (SEB) and lipopolysaccharide (LPS). To determine the effects of Omnaris[®], cells were pretreated with 200, 100, 10, 1 ng/mL of Omnaris[®]. The anti-inflammatory effect of epithelial cells were confirmed by measuring interleukin (IL)-6, IL-8, and granulocyte-macrophage colony stimulating factor (GM-CSF), and mucin gene expressions were determined by real time PCR for MUC4, MUC5AC, MUC5B, MUC8.

Results SEB and LPS enhanced the production of IL-6, IL-8, and GM-CSF from nasal polyp epithelial cells. The increased cytokine levels were significantly suppressed by Omnaris[®] at 100 and 10 ng/mL. The expressions of MUC4, MUC5AC, MUC5B, MUC8 mRNA, and MUC4 mRNA were increased by SEB and LPS, respectively. The increased expression of these mucin genes were significantly suppressed by 100, 10, and 1 ng/mL of Omnaris[®].

Conclusion Omnaris[®] significantly suppressed the production of chemical mediators and mucin gene expression, which indicated that Omnaris[®] is effective in improving and treating inflammatory diseases in the nasal cavity.

Korean J Otorhinolaryngol-Head Neck Surg 2014;57(9):603-9

Key Words Cytokine · Epithelial cell · Glucocorticoid · Mucin gene · Omnaris[®].

서론

옴나리스[®]는 시클레소니드(ciclesonide), 소르빈산칼륨(potassium sorbate), 에데트산나트륨수화물(disodium edentate hydrate)로 이루어진 국소 비강 스테로이드제이다. 시클레소니드는 당질스테로이드 수용체와의 결합친화력(binding affinity)을 가지고 있지 않지만 호흡기 상피세포의 내인성 에스테라아제(esterase)에 의해 가수분해되어 수용체와의 결합친화력이 강력한 활성대사체인 des-ciclesonide로 전환된다. 활성화

된 des-ciclesonide는 신속하게 대사되어 생체내 이용률이 매우 낮다. 그러므로 호흡기에 분무된 시클레소니드는 전신 흡수가 거의 없고 전신 부작용이 없는 것으로 알려져 있다.^{1,2)} 시클레소니드는 저장성 약물로 조직내 침투가 신속히 이루어지며 지방산과 결합하여 친유성(lipophilic)을 가지게 되어 오랫동안 조직내에 존재하게 된다.³⁾ 비강내 투여된 시클레소니드는 비강상피세포로 이동하게 되고 세포내에서 활성화되어 약 24시간 유지되면서 상피세포 염증반응을 억제하게 된다.⁴⁾

호흡상피세포는 호흡기내로 들어온 병원성 물질에 대한 선

천성 및 후천성 면역반응을 담당한다. 선천성 면역 방어기전에는 점액섬모운동, 물리적 장벽, 방어 단백질과 효소 등이 관여하게 된다. 호흡상피세포는 병원성 물질이 공통으로 가지는 분자양상의 pathogen-associated molecular patterns를 인지하는 pattern-recognition receptor라는 선천성 면역반응 수용체를 가지고 있다. 이들 수용체는 병원성 물질을 인지하고 숙주의 방어기전에 중요한 역할을 담당할 뿐 아니라 후천성 면역의 활성화와 조절에도 관여한다.⁵⁾ 후천성 면역반응은 상피세포에서 만들어지는 다양한 화학매개물질에 의해 이루어진다. 이들 화학매개물질에 의한 염증세포의 이주와 활성화는 국소 염증반응에 중요한 역할을 담당한다.⁶⁾ 호흡상피세포에서 만들어진 granulocyte-macrophage colony stimulating factor(GM-CSF), interleukin(IL)-6, IL-8, eotaxin, matrix metalloproteinase 등이 염증반응에 관여한다.

국소 당질스테로이드제의 강력한 항염증 작용은 염증세포의 형성과 조직내 이주를 억제하고 염증세포와 림프구의 활성화 및 호흡상피세포의 화학매개물질의 생성 억제 등을 통해 국소 염증반응을 조절하여 기관지천식과 알레르기비염의 증상을 개선시켜 준다. 비강내 스테로이드제의 안정성과 높은 효능이 입증된 후 급성 및 만성 부비동염의 치료에도 비강내 스테로이드제의 사용이 권장되고 있다.⁷⁾ 이에 본 연구에서는 최근 개발되어 비과 영역에서 사용되고 있는 옴나리스[®]가 부비동염을 유발할 수 있는 그람음성균 내독소인 lipopolysaccharide(LPS)와 초항원인 staphylococcal enterotoxin B(SEB)에 의한 비강상피세포의 활성화와 점액유전자 발현 등에 영향을 미칠 수 있는지 확인하고자 하였다.

대상 및 방법

상피세포는 부비동 내시경수술을 시행받은 환자의 비용조직에서 분리하였다. 환자의 선택은 알레르기비염과 상기도 감염을 동반하지 않고, 수술 전 4주 이상 항생제, 항히스타민제, 국소 및 경구용 스테로이드제제 등의 약물 치료를 시행하지 않은 예로 하였다. 알레르기비염 동반 여부는 술 전 피부단자검사 혹은 multiple allergosorbent test chemiluminescent assay를 통해 확인하였다. 채취한 조직은 penicillin(Pc) 100 UI/mL, streptomycin(SM) 100 µg/mL, amphotericin-B(Amp-B) 2 µg/mL를 포함한 Ham's F-12 배양액으로 세척 후 dispase(GIBCO, Grand Island, NY, USA)를 포함한 Ham's F-12로 처리하여 조직 표면의 세포를 분리하였다. 박리된 세포들을 10 cm 플라스틱 접시에 1시간 두어 섬유모세포, 근육세포와 혈관 내피세포를 제거하고 얻어진 상피세포는 Pc, SM, Amp-B, transferrin 5 µg/mL, insulin 5 UI/mL, epithelial growth

factor 25 ng/mL, endothelial growth supplement 15 µg/mL, triiodothyronin 200 pM, hydrocortisone 100 nM, fetal calf serum 15%를 포함한 배양액에 37°C, 5% CO₂에서 배양하였다. 상피세포의 융합성 단층이 형성되면 계대배양 하였으며 이때 배양액은 keratinocyte serum free media(GIBCO)를 사용하였다.

옴나리스[®]의 비강상피세포에 대한 독성은 상피세포에 옴나리스[®] 200, 100, 10, 1 ng을 넣고 8, 24, 48시간 동안 반응시킨 후 Promega사(Madison, WI, USA)의 CellTiter-96[®] aqueous proliferation assay 키트를 이용하여 확인하였다. Tetrazolium 합성물 2 mL와 phenazine ethosulfate 100 µL를 섞은 후 well 당 10 µL의 혼합용액을 첨가하였다. 1시간 동안 37°C, 5% CO₂ 환경에서 배양 후 490 nm에서 흡광도를 측정하였다.

비강상피세포는 SEB 5 µg/mL와 LPS 10 µg/mL로 활성화를 유도하였다. 옴나리스[®]의 항염증 효과를 확인하기 위하여 상피세포 배양액에 옴나리스[®] 200, 100, 10, 1 ng을 넣고 SEB, LPS와 함께 24, 48시간 처리하였고 대조물질로 옴나리스[®]에 포함되어 있는 소르빈산(sorbic acid) 16.8 ng, 에데트산(edentate disodium) 1.4 ng 및 소르빈산과 에데트산 혼합물을 사용하였다. 옴나리스[®]에 의한 상피세포의 활성화 억제 여부는 배양 상층액에 포함되어 있는 IL-6, IL-8, GM-CSF를 ELISA (R&D system, Minneapolis, MN, USA) 법을 이용하여 측정하였다.

옴나리스[®]에 의한 상피세포 점액유전자 발현 억제효과를 확인하기 위하여 SEB와 LPS로 자극 후 12, 24, 48시간에 상피세포를 얻어 reverse transcription polymerase chain reaction(RT-PCR)을 이용하여 MUC4, MUC5AC, MUC5B, MUC8 mRNA의 발현을 확인하였다. 비강상피세포를 10% Triton X-100, Tris-HCl, 0.1 M PMSF 등을 포함하는 세포용해 완충액으로 처리한 후 SV total RNA isolation 시약(Promega, Madison, WI, USA)으로 RNA를 추출하여 reverse transcription system을 이용하여 cDNA를 합성하였다. SYBR[®] Green PCR core 시약(PE Applied Biosystems, Foster City, CA, USA)을 이용하여 중합효소연쇄반응을 시행하였다. 이때 사용된 점액유전자 시발체의 염기서열은 다음과 같다. MUC4는 5' primer, CGC GGT GGT GGA GGC GTT CTT와 3' primer, GAA GAA TCC TGA CAG CCT TCA를, MUC5AC는 5' primer, TCA TCA TCC AGC AGC AGG GCT와 3' primer, CCG AGC TCA GAG GAC ATA TGG G를, MUC7은 5' primer, CCA CAC CTA ATT CTT CCC와 3' primer, CTA TTG CTT CCA CCA TGT C를, MUC8은 5' primer, GAC AGG GTT TCT CCT CAT TG와 3' primer, CGT TTA TTC CAG CAC TGT TC를 사용하고, cDNA 증폭 유무를 확인하

기 위하여 GAPDH를 대조 유전자로 사용하였다. 결합반응 온도는 MUC4 54℃, MUC5AC 60℃, MUC5B 54℃, MUC8 56℃였다. 증폭된 DNA의 SYBR® Green 형광 발색 양을 측정하여 GAPDH의 농도로 나누어 정상화된 점액유전자의 농도를 구하고, 이 값을 정상화된 대조군의 평균 점액유전자 수치로 나누어 상피세포에서 증가된 점액유전자 mRNA 발현을 상대적으로 정량화하였다.

통계분석

각각의 실험은 5회 이상 반복하여 그 결과를 얻어 평균±표준편차로 표기하였다. 옴나리스®의 SEB와 LPS에 의한 비강상피세포 활성화 억제 효과는 one-way analysis of variance를 이용하였고, 상피세포 점액유전자 발현 억제 효과는 Kruskal-Wallis test를 사용하였으며, 통계학적 유의수준은 0.05로 하였다(SPSS ver. 14.0, SPSS Inc., Chicago, IL, USA).

결 과

다양한 농도의 옴나리스®와 비용상피세포를 8, 24, 48시간 배양하여 옴나리스® 200 ng까지 상피세포에 대한 독성을 보이지 않아 추가적인 실험을 진행할 수 있었다(Fig. 1).

비용상피세포를 SEB로 활성화를 유도한 경우 배양 24, 48시간에 IL-6는 225.4 ± 57.6 pg/mL와 154.6 ± 52.2 pg/mL로, IL-8은 104.6 ± 23.1 pg/mL와 198.6 ± 54.7 pg/mL로, GM-CSF는 95.9 ± 35.3 pg/mL와 55.9 ± 19.5 pg/mL로 유의하게 증가하였다. 옴나리스®로 상피세포를 처리한 경우 IL-6는 100 ng과 10 ng으로 24, 48시간에서 유의하게 감소하였으나, IL-8의 경우는 옴나리스® 100 ng으로 24, 48시간 처리한 경우 유의하게 감소하였고, GM-CSF는 100 ng과 10 ng으로 48시간 처리한

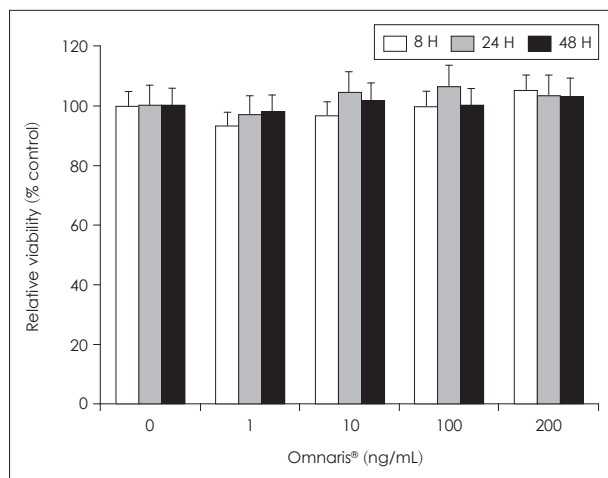


Fig. 1. Cytotoxic effect of Omnaris® on nasal epithelial cells at various concentrations and times with CellTiter-96 aqueous cell proliferation assay. Cell survival was not changed up to 200 ng of Omnaris®.

경우 유의한 감소 소견을 보였다(Fig. 2). 하지만 옴나리스®의 첨가제로 사용되고 있는 소르빈산이나 에데탄산은 화학매개물질의 생성에는 영향을 미치지 못하였다.

비용상피세포를 LPS로 활성화를 유도한 경우 배양 24, 48

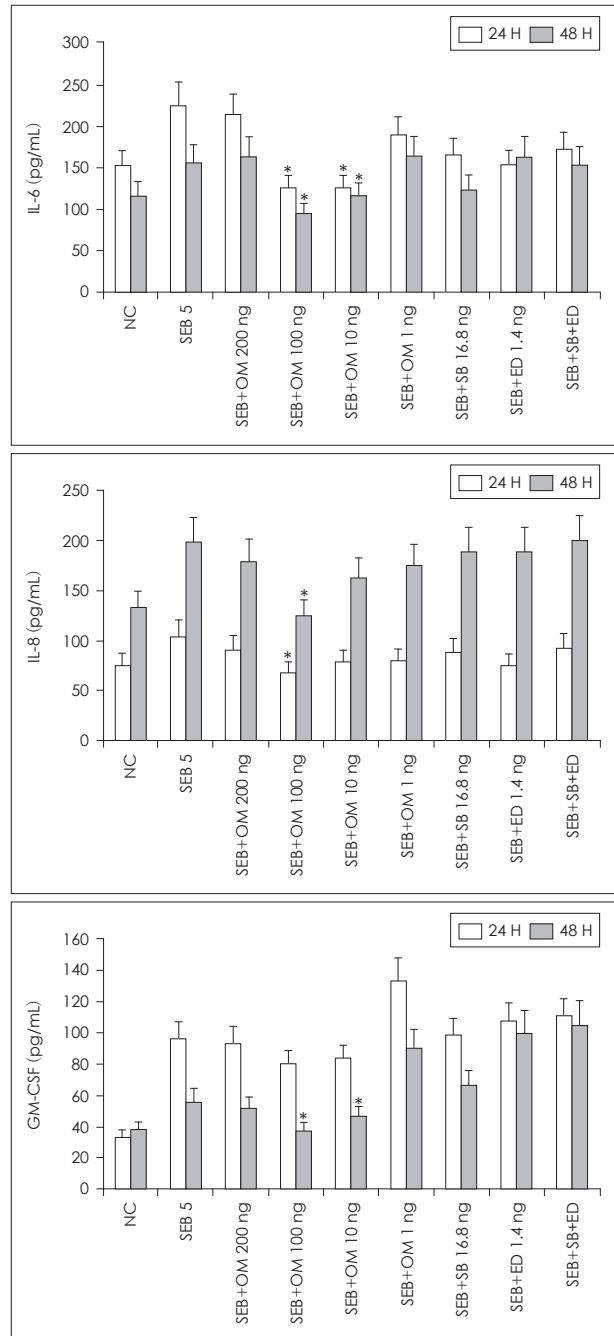


Fig. 2. Influence of Omnaris® on staphylococcal enterotoxin B (SEB) induced cytokine production by nasal polyp epithelial cells (NPECs). When NPECs were treated with various concentrations (200, 100, 10, 1 ng) of Omnaris®, interleukin (IL)-6, IL-8, and granulocyte-macrophage colony stimulating factor (GM-CSF) productions were inhibited. * $p < 0.05$ compared with SEB-treated group. NC: negative control, OM: Omnaris®, SB: sorbic acid, ED: edentate disodium.

시간에 IL-6는 393.2 ± 59.2 pg/mL와 399.6 ± 83.2 pg/mL로, IL-8은 143.5 ± 45.7 pg/mL와 210.2 ± 65.7 pg/mL로, GM-CSF는 404.9 ± 113.7 pg/mL와 255.5 ± 76.7 pg/mL로 유의한 증가 소견을 보였다. 옴나리스®로 상피세포를 처리한 경우 IL-6와 GM-CSF는 200 ng과 100 ng의 옴나리스®로 24, 48시간

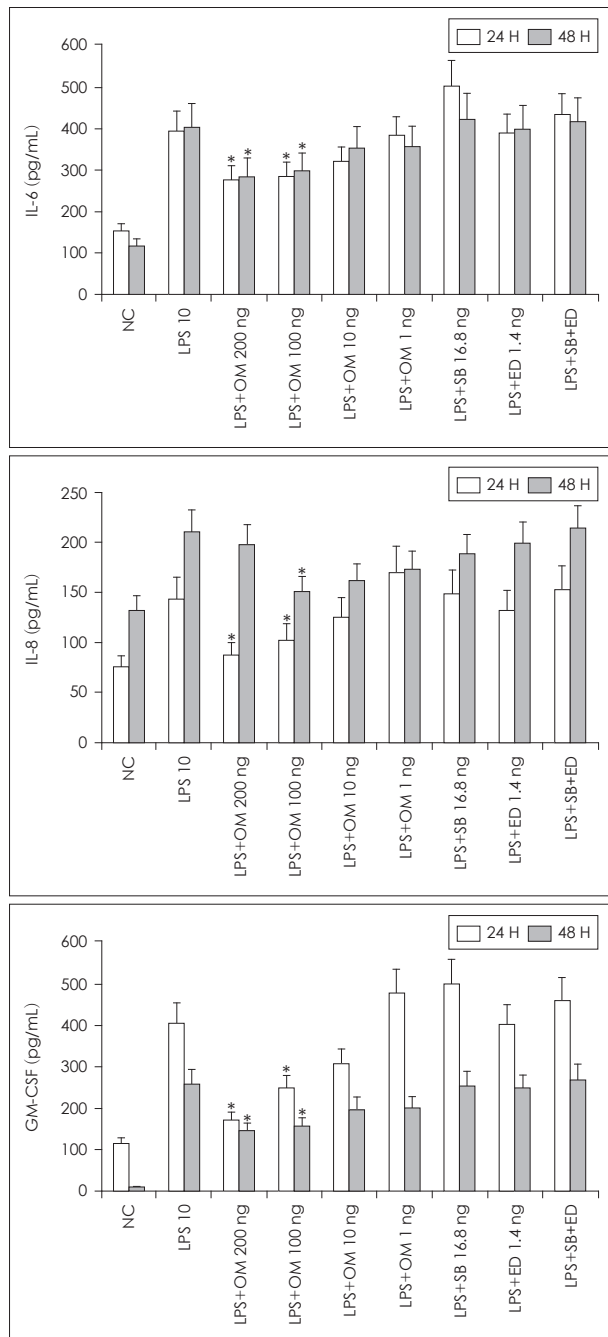


Fig. 3. Influence of Omnisar® on lipopolysaccharide (LPS) induced cytokine production by nasal polyp epithelial cells (NPECs). When NPECs were treated with various concentrations (200, 100, 10, 1 ng) of Omnisar®, interleukin (IL)-6, IL-8, and granulocyte-macrophage colony stimulating factor (GM-CSF) productions were inhibited. * $p < 0.05$ compared with LPS-treated group. NC: negative control, OM: Omnisar®, SB: sorbic acid, ED: edentate disodium.

처리한 경우 유의하게 감소하였으며, IL-8의 경우는 옴나리스® 200 ng으로 24시간, 100 ng으로 24, 48시간 처리한 경우 유의한 감소 소견을 보였다(Fig. 3). 하지만 옴나리스®의 첨가제로 사용되고 있는 소르빈산이나 에데트산은 화학매개물질의 생성에는 영향을 미치지 못하였다.

비용상피세포를 SEB로 처리 후 점액유전자 발현을 RT-PCR을 이용하여 측정한 경우 MUC4, MUC5AC, MUC5B, MUC8 mRNA의 발현이 2~7배 증가하였으며, 옴나리스®로 처리한 경우 모든 점액유전자의 발현이 200 ng, 100 ng, 10 ng 모두에서 유의하게 감소하였다(Fig. 4). 비용상피세포를 LPS로 처리한 경우에도 점액유전자의 발현이 증가하였으며 옴나리스®로 처리한 경우 모든 점액유전자의 발현이 200 ng, 100 ng, 10 ng 모두에서 유의하게 감소하였다(Fig. 5).

고 찰

당질스테로이드는 강력한 항염증성 약물로 기관지 천식, 알레르기비염 및 비부비동염의 치료제로 사용되고 있다. 이들 약제는 골수에서 호산구의 형성과 조직으로의 이동을 억제하고, 림프구와 조직 지주세포에서 분비되는 각종 사이토카인의 생성을 억제하며, 염증세포의 생존촉진인자의 생성과 미성숙 세포의 분화를 억제하여 조직내 염증세포 수를 감소시켜 염증 반응을 저하시킨다.⁸⁾ 이들 약제의 약효는 지방 용해도, 수용체 결합력, 조직 친화력 및 조직내에서의 대사 등 여러 가지 인자에 의해 결정된다. 기존의 국소 당질스테로이드제들은 세포 스테로이드 수용체와 직접 결합하여 약효를 나타내지만 시클레소니드는 전구약물(prodrug)로 수용체 결합력이 없으며, 호흡기 점막의 에스테라아제에 의해 가수분해되어 활성대사체인 des-ciclesonide로 전환된 후 dexamethasone에 비해 1000배 이상의 수용체 결합력을 가지게 된다.⁹⁾ 단백 결합력과 간 대사율이 높으며 1% 이하의 낮은 생체이용률을 보이는 매우 안전한 약물이며, 저장액인 시클레소니드는 등장액인 기존의 국소 스테로이드제보다 조직 흡수율이 높다.¹⁰⁾ 임상에서 사용되고 있는 옴나리스®는 시클레소니드, 소르빈산칼륨, 에데트산나트륨 등으로 구성되어 있다. 1회 분무당 약 50 μ L가 방출되며 한쪽 비공에 100 μ L를 사용한다. 옴나리스® 1 mL에 시클레소니드 714 μ g을 포함하고 있어 실제 1회 분무에 35.7 μ g의 시클레소니드가 포함되어 있고 한쪽 비공에는 71.4 μ g씩 사용하게 된다. 비강 표면적이 약 180 cm^2 이므로 비강 1 cm^2 당 397 ng의 시클레소니드가 접촉하게 될 것이다. 이에 본 연구에서는 96 well plate(단면적 0.14 cm^2)를 사용하여 상피세포를 시클레소니드 1~200 ng으로 처리하였고, 보존제로 사용된 소르빈산과 에데트산은 시클레소니드 10 ng을 기준으로 농도를 결정

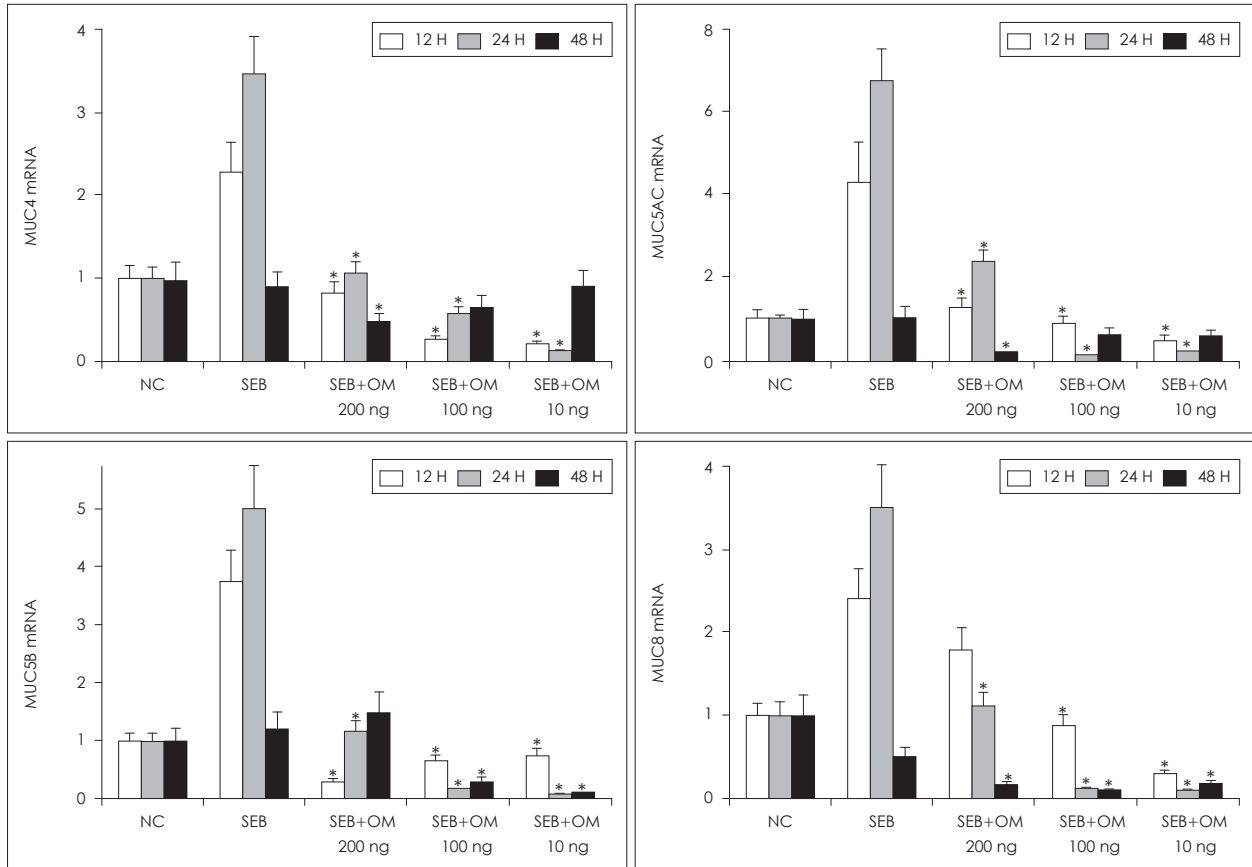


Fig. 4. Influence of Omnaris® on staphylococcal enterotoxin B (SEB) induced mucin gene expression by nasal polyp epithelial cells (NPECs). When NPECs were treated with various concentrations (200, 100, 10 ng) of Omnaris®, MUC4, MUC5AC, MUC5B, and MUC8 mRNA expressions were inhibited. * $p < 0.05$ compared with SEB-treated group. NC: negative control, OM: Omnaris®.

하여 사용하였다.

호흡상피세포는 호흡기로 들어온 병원성 물질을 제거하기 위한 물리적 장벽뿐 아니라 효소와 단백질 등의 화학적 방어 기능을 가지고 있다. 부비동염을 유발할 수 있는 세균, 바이러스, 진균 등의 침입에 대한 호흡상피세포의 선천성 면역반응을 통한 방어가 충분히 이루어지지 못하는 경우 후천성 면역반응의 활성화와 국소 염증반응이 나타나게 된다. 즉 상피세포의 면역조절기능을 통해 호흡기 염증반응이 조절되고 있다. LPS는 그람음성균 세포벽을 구성하는 주성분으로 호흡상피세포의 toll-like receptor(TLR) 4와 결합하여 각종 화학매개물질의 생성과 염증세포의 침윤을 유도하고, SEB는 대표적인 초항원으로 각종 염증세포의 활성화를 유도하고 상피세포의 케모카인 생성을 유도하여 조직내 염증세포의 침윤을 통한 국소 염증반응을 악화시킨다.^{11,12)} SEB는 염증세포의 활성화 과정에 TLR2 혹은 4가 관여하지만 상피세포의 케모카인 생성은 TLR과는 무관한 것으로 알려져 있다.¹³⁾ 당질스테로이드 수용체는 염증세포뿐 아니라 호흡기상피세포에서 발현되어 호흡기 국소스테로이드제는 호흡기 점막에 직접 영향을 미쳐 항

염증 효과를 나타낸다. 스테로이드는 염증성 사이토카인이나 접착분자 등의 화학매개물질의 생성을 유도하는 전사인자를 조절하는 것으로 알려져 있지만 선천성 면역에 미치는 영향에 대한 연구는 초기단계에 있다. 당질스테로이드를 기관지 상피세포에 처리한 경우 mitogen-activated protein kinase phosphatase-1을 유도하고 TLR2 발현을 증가시킬 수 있으며, 상피세포의 국소방어기전에 관여하는 complement, collectins, antimicrobial proteins 등에 관여하는 물질의 발현을 증가시켜 선천성 면역반응을 촉진시킨다.^{14,15)}

호흡기 점액 및 점액유전자의 발현은 nuclear factor kappa-B(NF- κ B), activator protein 1(AP-1) 등의 전사인자들이 관여한다.¹⁶⁾ 당질스테로이드는 항염증 및 면역조절 효과를 가지고 있으며 기관지 천식, 알레르기비염, 비용성 부비동염 등의 점액분비에 의해 증상이 악화될 수 있는 다양한 호흡기 질환 치료에 사용되고 있다. 즉 당질스테로이드는 염증성 화학매개물질의 생성이나 점액유전자에 영향을 미쳐 점액 분비 혹은 생산을 조절하게 된다.^{17,18)} 이는 당질스테로이드 수용체와의 결합으로 인해 glucocorticoid-responsive elements를 통한 세포질

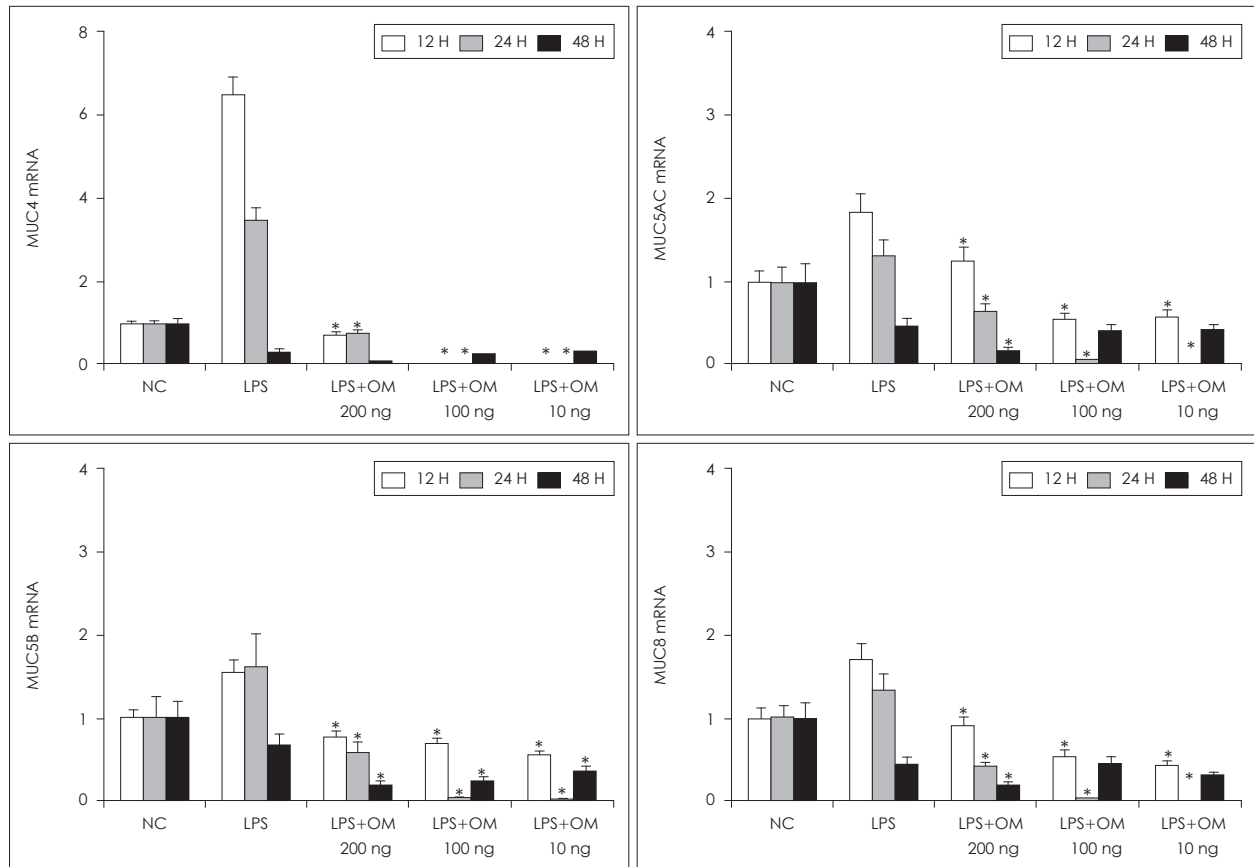


Fig. 5. Influence of Omnisar[®] on lipopolysaccharide (LPS) induced mucin gene expression by nasal polyp epithelial cells (NPECs). When NPECs were treated with various concentrations (200, 100, 10 ng) of Omnisar[®], MUC4, MUC5AC, MUC5B, and MUC8 mRNA expressions were inhibited. * $p < 0.05$ compared with LPS-treated group. NC: negative control, OM: Omnisar[®].

과 핵내에 존재하는 NF- κ B, AP-1에 영향을 미쳐 점액유전자의 발현이 조절된다.¹⁹⁾ 본 연구에서도 옴나리스[®]에 의해 SEB와 LPS에 의한 비강상피세포의 점액유전자의 발현이 억제됨을 확인할 수 있었다. 이는 옴나리스[®]에 의해 비강상피세포에서 만들어지는 염증성 매개물질 생성 억제에 의한 간접적인 효과일 뿐 아니라 옴나리스[®]가 당질스테로이드 수용체에 결합하여 세포내 전사인자 발현에 직접 영향을 미쳐 나타나는 현상일 것이다. 하지만 SEB와 LPS에 의해 비강상피세포에서 생성되는 화학매개물질이나 점액유전자의 발현이 옴나리스[®]의 농도와는 무관하게 증가 혹은 감소되었는데 이는 본 연구에서 순수 당질스테로이드인 시클레소니드를 사용하지 않고 다양한 보존제와 첨가물질을 포함하고 있는 옴나리스[®]를 사용한 것에 기인할 것으로 생각한다.

옴나리스[®]는 SEB와 LPS에 의한 비강상피세포의 화학매개물질 뿐 아니라 점액유전자 발현을 억제하여 비강내 발생하는 염증성 질환과 점액 과분비를 초래하는 호흡기 질환 치료를 위한 유용한 치료제임을 확인할 수 있었다. 하지만 본 연구에서는 옴나리스[®]의 항염증 및 점액유전자 발현 억제 기전에 대

한 연구가 진행되지 않아 향후 이에 대한 추가적인 연구가 필요할 것이다.

Acknowledgments

This study was funded by Handok Inc. and Takeda Pharmaceutical Co.

REFERENCES

- 1) Rohatagi S, Arya V, Zech K, Nave R, Hochhaus G, Jensen BK, et al. Population pharmacokinetics and pharmacodynamics of ciclesonide. *J Clin Pharmacol* 2003;43(4):365-78.
- 2) Weinbrenner A, Hüneke D, Zschiesche M, Engel G, Timmer W, Steinijans VW, et al. Circadian rhythm of serum cortisol after repeated inhalation of the new topical steroid ciclesonide. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87(5):2160-3.
- 3) Nave R, Fisher R, Zech K. In Vitro metabolism of ciclesonide in human lung and liver precision-cut tissue slices. *Biopharm Drug Dispos* 2006;27(4):197-207.
- 4) Sato H, Nave R, Nonaka T, Mochizuki T, Takahama S, Kondo S. In vitro metabolism of ciclesonide in human nasal epithelial cells. *Biopharm Drug Dispos* 2007;28(1):43-50.
- 5) Kang JM. Innate immunity and allergy. *Korean J Otolaryngol-Head Neck Surg* 2007;50(5):376-84.
- 6) Shin SH, Lee YH. Airborne fungi induce nasal polyp epithelial cell activation and Toll-like receptor expression. *Int Arch Allergy Immunol*

- 2010;153(1):46-52.
- 7) Fokkens WJ, Lund VJ, Mullol J, Bachert C, Alobid I, Baroody F, et al. European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps 2012. *Rhinol Suppl* 2012;(23):3 p preceding table of contents, 1-298.
 - 8) Kang JM, Cho JH, Won YS, Kim SS, Chang HS, Yoon HR. Expression of glucocorticoid receptor in nasal polyps and nasal mucosa. *Korean J Otolaryngol-Head Neck Surg* 2000;43(7):731-6.
 - 9) Derendorf H, Nave R, Drollmann A, Cerasoli F, Wurst W. Relevance of pharmacokinetics and pharmacodynamics of inhaled corticosteroids to asthma. *Eur Respir J* 2006;28(5):1042-50.
 - 10) Neffen H, Wingertzahn MA. Ciclesonide, a hypotonic intranasal corticosteroid. *Allergy Asthma Proc* 2010;31 Suppl 1:S29-37.
 - 11) Park YK, Seo ST, Kim EH, Kim DH, Choi JW, Kim YM, et al. Role of staphylococcus aureus exotoxins in chronic rhinosinusitis with nasal polyp. *Korean J Otorhinolaryngol-Head Neck Surg* 2010;53(4):221-7.
 - 12) Nishi Y, Takeno S, Ishino T, Hirakawa K. Glucocorticoids suppress NF-kappaB activation induced by LPS and PGN in paranasal sinus epithelial cells. *Rhinology* 2009;47(4):413-8.
 - 13) Huvenne W, Callebaut I, Reekmans K, Hens G, Bobic S, Jorissen M, et al. Staphylococcus aureus enterotoxin B augments granulocyte migration and survival via airway epithelial cell activation. *Allergy* 2010;65(8):1013-20.
 - 14) Zhang N, Truong-Tran QA, Tancowny B, Harris KE, Schleimer RP. Glucocorticoids enhance or spare innate immunity: effects in airway epithelium are mediated by CCAAT/enhancer binding proteins. *J Immunol* 2007;179(1):578-89.
 - 15) Homma T, Kato A, Hashimoto N, Batchelor J, Yoshikawa M, Imai S, et al. Corticosteroid and cytokines synergistically enhance toll-like receptor 2 expression in respiratory epithelial cells. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2004;31(4):463-9.
 - 16) Shen K, Sheng Y, Ji L, Wang Z. Involvement of c-Jun N-terminal kinase and extracellular signal-regulated kinase 1/2 in EGF-induced angiogenesis. *Cell Biol Int* 2010;34(12):1213-8.
 - 17) Rose MC, Voynow JA. Respiratory tract mucin genes and mucin glycoproteins in health and disease. *Physiol Rev* 2006;86(1):245-78.
 - 18) Chen Y, Nickola TJ, DiFronzo NL, Colberg-Poley AM, Rose MC. Dexamethasone-mediated repression of MUC5AC gene expression in human lung epithelial cells. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2006;34(3):338-47.
 - 19) Dostert A, Heinzel T. Negative glucocorticoid receptor response elements and their role in glucocorticoid action. *Curr Pharm Des* 2004;10(23):2807-16.