



## İlaçların Süte Geçişinde Meme Kanseri Direnç Proteininin (BCRP/ABCG2) Rolü

Meme kanseri direnç proteini (BCRP/ABCG2) bağırsak, karaciğer, meme bezi ve diğer organlardaki xenotoksinleri hücrelerden dışarı atan ve birçok bileşiğin farmakolojik ve toksikolojik davranışlarını etkileyerek süte geçişini sağlayan bir ABC (ATP-binding cassette) taşıyıcı proteindir. BCRP günümüzde beşeri alanda olduğu gibi veteriner hekimlikte de güncel bir protein özelliği kazanmıştır. İnsan ve rodentlerde yapılan çalışmalarda, birçok ilaç klinik olarak anlamlı ABCG2 substratı olarak tanımlanmıştır. Rodentler ve koyunlarda yapılan çalışmalarda da, meme dokusunda ekspresye olan ABCG2'nin birçok bileşiğin süte geçişinden sorumlu olduğu gösterilmiştir. İlaçların süte taşınması sonucu tüketicilerde sağlık riski oluşturan rezidü (kalıntı) sorunu meydana gelmektedir. Bu makalenin amacı, laktasyon döneminde aşırı ekspresye edilen BCRP/ABCG2'nin ilaçların süte geçişindeki rolü, ABCG2 polimorfizmi ve ABCG2 inhibitörleri hakkında bilgi vermektir.

**Anahtar Kelimeler:** ABC taşıyıcı proteinleri, BCRP/ABCG2, süte ilaç geçişi, polimorfizm, veteriner

### Role of Breast Cancer Resistance Protein (BCRP/ABCG2) on Secretion of Drugs into Milk

Breast cancer resistance protein (BCRP/ABCG2) is an ABC (ATP-binding cassette) transport protein which extrudes xenotoxins from the cells in the intestine, liver, mammary gland, and other organs and allows many compounds to secrete into milk by affecting their pharmacological and toxicological behavior. Today, BCRP has gained relevance in veterinary medicine as well as in the human field. Many drugs have been identified as substrates of clinically relevant ABCG2 drugs in human and rodent studies. Studies in rodents and sheep also have shown that ABCG2, which is expressed in mammary tissue, is responsible for the transfer of many compounds into milk. The transport of drugs into milk results in residue problems that may cause various health risks for consumers. The purpose of this article is to provide information about the role of BCRP/ABCG2, which is overexpressed during lactation, in the transfer of drugs into milk, ABCG2 polymorphism, and ABCG2 inhibitors.

**Key Words:** ABC transport proteins, BCRP/ABCG2, drug secretion into milk, polymorphism, veterinary

#### 1. Giriş

Memelilerde besin maddeleri ve biyoaktif bileşenlerin ana kaynaklarından biri olan süt, yetişkinlerde beslenme yönünden ve yenidoğan gelişiminin erken dönemlerinde kritik öneme sahiptir (1).

Süt üretimi (laktogenez), transport mekanizmalarına bağlı karmaşık bir süreçtir (2). Besin maddelerinin yanı sıra birçok ilaç, karsinojen ve çevresel toksin tam olarak bilinmeyen mekanizmalarla süte birikerek, emen yavrularda ve tüketicilerde sağlık açısından risk oluşturur (3). Son yıllarda yapılan birçok çalışmada meme bezinde bulunan taşıyıcı proteinlerin fonksiyonuna odaklanılmıştır (4, 5). Laktasyondaki meme epitel hücrelerinde RNA seviyeleri, laktasyonda olmayan meme epitel hücrelerindekiyle karşılaştırıldığında, bileşiklerin süte taşınmasında ABC taşıyıcı süper ailesinin büyük rolünün olduğu saptanmıştır. Ayrıca bu proteinlerin ekspresyonlarının meme bezinin laktasyon dönemine göre değiştiği bildirilmiştir (1, 3, 6-11).

ABC taşıyıcı proteinleri, ATP hidrolizine bağımlı olarak metabolitler, lipitler ve ilaçlar gibi çeşitli substratların hücre membranlarından efluksunu (dışa atım) sağlar. Hem ilaçların hem de doğal bileşiklerin emilimi, dağılımı ve atılımını değiştirerek substrat taşınmasında önemli bir rol oynayan bu protein ailesi, meme bezi de dahil olmak üzere birçok dokuda lipit ve kolesterol taşınmasında görev alırlar (12-14). Laktasyon sırasında meme bezinde ekspresyonu artan ana ABC taşıyıcıları ABCC5 (ATP-bağılayıcı kaset alt ailesi C üyesi 5) ve ABCG2 (ATP-bağılayıcı kaset alt ailesi G üyesi 2)'dir.

#### 2. ABC Taşıyıcı Süper Ailesi

ABC taşıyıcı proteinleri, üzerinde en fazla araştırma yapılan popüler protein ailelerinden biridir (15, 16). Tüm organizmaların genomlarında yoğun miktarda bulunan bu taşıyıcılar çoğunlukla, prokaryotlarda import, ökaryotik hücrelerde ise efluks pompası olarak görev alırlar (16-18).

Epitel hücrelerinde klorür kanalı olarak işlev gören CFTR proteini (kistik fibrozis transmembran kondüktans düzenleyici proteini) dışında, tüm ABC taşıyıcılarının ATP'ye bağımlı bir şekilde molekülleri hücre dışına taşıdığı düşünülmektedir. ABC taşıyıcıları yapısal olarak, membrana bağlı ve taşıyıcının spesifitesini sağladığı düşünülen bir çift transmembran alan (TMD, transmembran alan) ve nükleotit bağlayıcı alan (NBD,

Yiğit GÜNEŞ<sup>1, a</sup>  
Oya ÜSTÜNER<sup>1, b</sup>

<sup>1</sup> İstanbul Üniversitesi,  
Cerrahpaşa Veteriner  
Fakültesi,  
Farmakoloji ve Toksikoloji  
Ana Bilim Dalı,  
İstanbul, TÜRKİYE

<sup>a</sup> ORCID: 0000-0002-9403-3545

<sup>b</sup> ORCID: 0000-0002-4354-8207

Geliş Tarihi : 19.08.2022  
Kabul Tarihi : 14.10.2022

#### Yazışma Adresi Correspondence

Yiğit GÜNEŞ  
İstanbul Üniversitesi-  
Cerrahpaşa Veteriner  
Fakültesi,  
Farmakoloji ve Toksikoloji  
Ana Bilim Dalı  
İstanbul – TÜRKİYE

yigit.gunes@iuc.edu.tr

nucleotid binding domain) olmak üzere iki hidrofobik segmentten oluşur. ABC genleri ya dört domain'in tamamını kodlayan bir tam taşıyıcıyı veya tek bir TMD ve tek bir NBD içeren bir yarım taşıyıcıyı kodlar. BCRP gibi yarım taşıyıcı proteinler, tam bir taşıyıcı kompleks oluşturmak için homo veya heterodimerler oluşturmak durumundadır. ABC proteinlerinin çeşitli substrat ilaçları taşıyabilmesi nedeniyle çok sayıda hücre tipinde eksprese olduğu ve farklı fonksiyonlara sahip olduğu gösterilmiştir (19).

İlaç efluks taşıyıcılarının bazı temel özellikleri ve bunların resmi gen adlandırması Tablo 1'de verilmiştir (20).

**Tablo 1.** ABC efluks taşıyıcılarının özellikleri (20)

Protein	Gen Adı	Diğer İsimleri	Boyut (aa)	Lokalizasyon (MDCK veya Böbrek Hücrelerinde)
MDR1, P-gp	ABCB1	PGY1, GP170	1280	Apikal
MRP1	ABCC1	MRP	1531	Bazolateral
MRP2	ABCC2	cMOAT, cMRP	1545	Apikal
MRP3	ABCC3	MOAT-D, cMOAT-2	1527	Bazolateral
MRP4	ABCC4	MOAT-B	1325	Apikal
MRP5	ABCC5	MOAT-C, pABC11	1437	Bazolateral
BCRP	ABCG2	MXR, ABCP	655	Apikal

### 3. BCRP/ABCG2

ABC ailesinin en son keşfedilen üyesi olan BCRP/ABCG2 ilk olarak Doyle ve arkadaşları tarafından 1998 yılında doksorubisine dirençli MCF7 meme kanseri hücrelerinden (MCF-7/AdrVp) klonlaması nedeniyle meme kanseri direnç proteini adını almıştır (21). ABCG2, 72 kDa ağırlığında 655 amino asitten oluşan bir proteindir. ABCG2 altı membran bağlayıcı alan (TMD) ve bir ATP bağlayan alandan (NBD) oluşmaktadır. ABCG2'nin yarım taşıyıcı olması nedeniyle, homodimerize veya oligomerize olduktan sonra fonksiyon gösterebilmektedir (22).

#### 3.1. BCRP/ABCG2 Substratları and İnhibitörleri

ABCG2, substrat spesifitesi açısından oldukça geniş bir aralığa sahiptir. Birçok ilacı yüksek verimle taşıyan bu protein sitotoksik ilaçlar, sitotoksik ilaç metabolitleri, ilaçların sülfat metabolitleri, çevresel toksinler ve karsinojenlerin yanı sıra endojen bileşikler (hormonlar, protoporfirin IX, riboflavin) (Tablo 2) gibi birçok ilacın substratı olabilmektedir (12). Veteriner hekimlikte hasta hayvanlarda sıklıkla kullanılan substrat ilaç örnekleri; florokinolon grubu antibiyotikler, antikanser bir ilaç olan mitoksantron, tirozin kinaz inhibitörleri ve bazı antihelmintik benzimidazollerdir (23-26). Günümüzde, ABCG2 aracılı taşınma ve substrat tanınması ile ilişkili bilinen kesin bir yapısal özellik bulunmamaktadır. Bir ilacın bir ABCG2 substratı olarak gösterilebilmesi hücre kültürü çalışmaları (hücre içi ve/veya hücre dışı ilaç konsantrasyonlarının ölçülmesi)

ve Abcg2<sup>-/-</sup> knockout farelerde ilaç dağılım çalışmaları ile mümkün olabilmektedir (27, 28). Günümüze kadar, insan ve farelerde ABCG2 substratı olarak tanımlanan birçok ilaç bulunmaktadır. Veteriner hekimliği alanında da kedilerde, koyunlarda ve ineklerde ABCG2 substratı birçok ilaç tanımlanmıştır (29, 30). ABCG2 inhibitörleri ile yapılan çalışmalarda amaçlanan klinik etkilerden biri, ABCG2 inhibitörlerinin tümör hücrelerinde ABCG2 aracılı çoklu ilaç direncinin üstesinden gelebilmeleridir (31). İkincisi ise, ABCG2 substratları olan ilaçlarla ABCG2 inhibitörleri birlikte uygulandıklarında, ABCG2 substrat ilaçların farmakokinetiği değişebilmektedir (32, 33). ABCG2 substratları gibi, ABCG2 inhibitörlerinin de ortak bir yapısal elemanı bulunmamaktadır (31). Ayrıca, birçok ABCG2 substratı aynı zamanda ABCG2 inhibitörü olabilmektedir. Östrojen ve tirozin kinaz inhibitörleri hariç, ABCG2 inhibitörlerinin çoğunun Veteriner hekimliği alanında yaygın olarak kullanımı bulunmamaktadır. ABCG2 substratlarında olduğu gibi, insan ve fare ABCG2 proteini için inhibitör olan ilaçların, kedilerde de ABCG2 inhibitörü olduğu saptanmıştır (12, 29).

**Tablo 2.** Başlıca BCRP/ABCG2 substratları ve inhibitörü ilaçlar (12)

ABCG2 Substratları	ABCG2 İnhibitörleri
<b>Kemoterapötikler</b>	<b>Antimikrobiyaller</b>
Doksorubisin	Novobiyosin
Etoposid	<b>Antiviraller</b>
Mitoksantron	Amprenavir
Teniposid	Nelfinavir
Topotekan	Ritonavir
Metotreksat	<b>Kalsiyum Kanal Blokerleri</b>
Tirozin kinaz inhibitörleri	Dipiridamol
<b>Antimikrobiyaller</b>	Nikardipin
Siprofloksasin	Nitrendipin
Enrofloksasin	<b>İmmünoşüpresanlar</b>
Eritromisin	Siklosporin A
Nitrofurantoin	Sirolimus
Norfloksasin	Takrolimus
<b>Antiviraller</b>	<b>Hormonlar</b>
Abakavir*	17-b-estradial
Zidovudin	Dietilstilbestrol
<b>Kalsiyum Kanal Blokerleri</b>	Östron
Dipiridamol*	Tamoksifen
Nitrendipene*	<b>Diğerleri</b>
<b>Statinler</b>	Albendazol
Serivastatin	Elakridar (GF120918)
Pitavastatin	Erlotinib*
Rosuvastatin	Fumitremorjin C
<b>Diğerleri</b>	Gefitinib*
Simetidin	İmatinib*
Oksfendazol	Pantoprazol
Feoforbid A	
Riboflavin	
Sülfasalazin	

\*: Hem substrat hem inhibitor, +: Tirozin kinaz inhibitörü

### 3.2. Meme bezinde BCRP/ABCG2 Ekspresyonu

BCRP'nin plasentada koruyucu rol oynamasına karşın, bazı çalışmalarda meme bezinde bulunan ABCG2'nin toksinleri ana süte taşıdığı gösterilmiştir. Jonker ve ark. (34) ABCG2 ekspresyonunun farelerin, ineklerin ve insanların laktasyondaki meme bezlerinde arttığını ve laktasyondaki farelerin sütünde *Abcg2*<sup>-/-</sup> knockout farelerin sütüne kıyasla daha yüksek seviyelerde ABCG2 substratları topotekan ve 2-amino-1 metil-6-fenilimidazo [4,5-b] piridin (PhIP) bulunduğunu bildirmişlerdir. Benzer şekilde, ABCG2'nin rasyondaki karsinojenler, nitrofurantoin, siprofloksasin ve enrofloksasin gibi antibiyotiklerin koyun sütüne geçişi sağladığı gözlenmiştir (30, 35-37). Yapılan bir başka çalışmada, laktasyon döneminde memede ABCG2'nin olası fizyolojik rolüne ışık tutmak amacıyla yapılan incelemelerde ABCG2'nin yağların metabolizması için gerekli olan B vitamini riboflavini süte salgıladığı saptanmıştır (38). Araştırmacılar, ABCG2'nin sütteki yağ ve protein içeriğindeki değişikliklerin yanı sıra süt üretiminde de değişikliğe neden olduğunu belirtmişlerdir (39, 40).

### 3.3. ABCG2 Polimorfizmi

İlaçların farmakokinetiğini etkileyen ABCG2'nin insan tek nükleotid polimorfizminin (SNP Q141K, Single Nucleotid Polymorphism) tedavi ve klinik sonuçlara yanıtı etkilemesi ve gut gibi hastalıklarla ilişkili olması nedeniyle oldukça önemlidir (41). Ayrıca, ABCG2 Q141K polimorfizminin bu incelemede öne çıkmasının ana nedeni, süte ilaç geçişi üzerinde etkisi olan tek insanlardaki ABCG2 polimorfizmi olmasıdır. Bir ABCG2 substratı olan nifedipin'in sütteki konsantrasyonunun, heterozigot C421A'da C421C genine sahip kadınlara kıyasla üç kat daha fazla olduğu bildirilmiştir (42).

Cohen-Zinder ve ark. (43), sütteki protein ve yağ bileşimini modifiye eden bir kantitatif karakter lokusuna (QTL) ait olan sığır ABCG2'nin aminoasidik 581 pozisyonunda eş anlamlı olmayan bir SNP olduğunu göstermişlerdir. Sığırlarda ABCG2 Y581S varyantı, daha yüksek taşıma kapasiteli *in vitro* ve *in vivo* fonksiyona sahip bir polimorfizm olarak tanımlanmıştır (44). Bu taşıyıcıdaki tek nükleotid polimorfizmi (SNP), insan tüketimine yönelik sunulan süte birçok bileşik ve ilacın varlığında önemli bir role sahiptir.

Y581S polimorfizimli süt ineklerinde ürik asit sekresyonunun artması nedeniyle ABCG2, ürik asitin süte geçişinde önemli bir rol oynamaktadır. Ayrıca, sığırlarda Y581S polimorfizmi süte enterolakton sekresyonunu etkilemektedir (45). Danofloksasin, enrofloksasin ve siprofloksasin de sığır ABCG2'si tarafından polimorfik Y581S'de wild tip ineklere göre daha etkili bir şekilde süte taşınmaktadır (44, 46, 47). Süt ineklerine flunixin uygulandıktan sonra hem ana ilaç hem de metaboliti 5-hidroksiflunixin süte taşınmış ve wild tip ineklere kıyasla polimorfizm Y581S taşıyıcılarında flunixin salgısının arttığı belirlenmiştir (48).

### 3.4. İlaçların ABCG2 ve ABCC5 aracılı süte geçişi

Siklik nükleotitlerin efluks taşıyıcısı olarak işlev gören ABCC5'in, laktasyon döneminde meme bezindeki sinyal mediyatörlerinin dokudaki seviyelerini değiştirebildiği düşünülmektedir. Siklik adenzin monofosfat (cAMP) ve siklik guanozin monofosfat (cGMP), veziküler taşıma çalışmalarında ABCC5'in fizyolojik substratları olarak tanımlanan ilk siklik nükleotitler olarak tanımlanmıştır (49). Daha sonra yapılan çalışmalarda, siklik üridin monofosfat (cUMP) ve siklik sitidin monofosfat (cCMP) da ABCC5 tarafından taşındığı doğrulanmıştır (50). Bu taşıma tüm hücrelerde, taşıyıcı ve bu substratlar arasında düşük bir affinite etkileşimi olduğunu ortaya çıkarmıştır. Bu nedenle ABCC5'in, siklik nükleotitlerin intrasellüler seviyelerini değiştirebilmesi, yalnız düşük fosfodiesteraz aktivitesi veya guanilil siklaz inhibisyonu gibi belirli koşullar altında gerçekleştiği düşünülmektedir (51). ABCC5 hiyalüronanın hücre dışı matrikse taşınmasıyla da ilişkili olabilmekte ve bu taşıma cGMP düzeyleri ile düzenlenebilmektedir (52).

#### 3.4.1. B2, B7, B9 ve K Vitamininin ABCG2 aracılı süte geçişi

Meme bezinde bulunan ABCG2 besinlerin, ilaçların ve ksenobiyotiklerin süte taşınmasında önemli bir rol oynar (53). Laktasyondaki farelerde yapılan bir çalışmada, fare ABCG2 proteininin riboflavinin (B2 vitamini) süte geçişine aracılık ettiği ve wild tip farelerin sütünde B2 vitamin konsantrasyonunun *Abcg2*-knockout farelerinkine kıyasla çok daha yüksek olduğu saptanmıştır (38). Bu çalışmada, riboflavin ve insan ABCG2 arasındaki etkileşimi *in vitro* olarak da gösterilmiş ve bu taşıyıcının, insanlarda riboflavinin anneden yenidoğana taşınmasında rol oynadığı sonucuna ulaşılmıştır. İlginç bir şekilde, *Abcg2* knockout farelerin sütleriyle beslenen yavrularda riboflavin eksikliğine bağlı klinik semptomları gelişmemiş; flavin adenin nükleotid (FAD) konsantrasyonu ABCG2 ekspresyonundan bağımsız olduğu için riboflavin eş değerlerinin süte geçişinde rol oynayan olası bir telafi edici mekanizma olduğu ileri sürülmüştür (38).

Biyotin (B7 vitamini) ABCG2 tarafından efluksu olabilen bir diğer vitamindir. Van Herwaarden ve ark. (38), *Abcg2* knockout farelerde wild tip farelere kıyasla az, fakat anlamlı derecede biyotinin daha düşük konsantrasyonda bulunduğunu saptamışlardır.

Sinirsel gelişim ve hematolojik fonksiyonlar için gerekli olan folik asit (B9 vitamini) de, bir ABCG2 substratı olarak tanımlanmıştır. Başlangıçta bu vitamin ve ilaç taşıyıcıları arasındaki etkileşimden, ABCG2 aşırı eksprese eden MCF7/MX hücrelerinin metotreksat antimetabolitine dirençli olduğu için düşünülmüştür (54). Bu varsayımdan yola çıkılarak, yapılan *in vitro* deneylerde hem folik asitin hem de metotreksatın ABCG2 substratları olduğu gösterilmiştir (55). Bununla birlikte, sütte wild tip ve *Abcg2* knockout farelerde hiçbir fark bulunmamasına bağlı olarak ABCG2'nin folatın süte geçişine katkısı *in vivo* koşullarda doğrulanamamıştır (3, 38). Ancak folik asit, meme bezinden eksprese edilen ABCC5'in *in vitro* substratı olarak tanımlanmıştır (51).

K vitamini eksikliği çok sık görülmemesine karşın, kan pıhtılaşması da dahil birçok biyolojik süreçler üzerine klinik etkisi olması nedeniyle önem taşımaktadır. K vitamini kompleksi (filokuinon veya K1 ve/veya K2'nin doğal formlarını ve sentetik menadion veya K3 vitamini içeren) ve ABCG2 arasındaki etkileşim olduğu saptanmıştır. Ayrıca, wild tip ve Abcg2 knockout fareler arasında süt filokuinon konsantrasyonunda herhangi bir farklılık saptanmamasına karşın, menadion ve ABCG2'nin substrat bağlanma bölgesi arasındaki spesifik etkileşim ve ABCG2'yi aşırı eksprese eden hücrelerin gösterdiği menadiona karşı artan direnç, bu vitaminin ABCG2 substratı olduğunu düşündürmüştür (38, 56).

### 3.4.2. Steroid bileşiklerin ABCG2 aracılı süte geçişi

ABCG2 östrojen ve androjen metabolitlerini içeren steroid bileşiklerin taşınmasında rol oynamaktadır. Özellikle ABCG2'yi aşırı eksprese eden hücre modellerinde östron sülfat (ES), 17p-östradiol-sülfat veya dehidroepiandrosteron sülfat (DHEAS) gibi sülfatlanmış türevlerin taşındığı gösterilmiştir (57, 58). ABCG2/OATP2B1 double transfekte edilmiş hücreler üzerinde yapılan deneyler, hem ES'nin hem de DHEAS'ın daha fazla taşındığını göstermiştir. Bu durum her iki taşıyıcının birleşik aktivitesi olabildiğini düşündürmüştür (59). 17p-östradiol-glukuronid, östron-glukuronid, östradiol-3-glukuronid, östriol-3-glukuronid ve östriol-16a-glukuronid gibi glukuronid steroidler, *in vitro* ABCG2 substratları olarak tanımlanmıştır; ancak Michaelis sabiti ( $K_m$ ) değerlerine göre sülfat türevlerine göre gözlenen çok daha düşük affiniteye sahip oldukları görülmüştür (58, 60). Bununla birlikte, DHEAS'ın süte geçişi Abcg2 knockout farelerde azalmaması nedeniyle bu sonuçlar *in vivo* olarak doğrulanmamıştır (3).

### 3.4.3. Safra asitlerinin ABCG2 aracılı süte geçişi

Abcg2 knockout farelerin sütünde safra asitlerinin wild tip farelerden daha düşük seviyede saptanması, bu bileşiklerin ABCG2 aracılı süte geçişe aracılık ettiği öne sürülmüştür. Bu durum serumda da gözlenmesine rağmen, sütte elde edilen farklılıklar her iki fare tipinde benzer serum safra asidi seviyelerine ulaşmak için enjekte edilen taurokolik asit uygulamasından sonra bile korunmuştur. Bunun sonucunda sütte elde edilen konsantrasyonların sadece serumun bir yansıması olmadığı doğrulanmıştır (61).

### 3.4.4. Rasyondaki bileşiklerin ABCG2 aracılı süte geçişi

Rasyonda bulunan doğal bileşikler ABCG2 tarafından aktif taşımayla süte taşınabilmektedir. Enterolakton ve enterodiol, lignanların mikrobiyal metabolizmasından, östrojenik ve antioksidan aktivitelere sahip rasyon ve yem bileşiklerinden elde edilen ürünlerdir (62). Abcg2 knockout farelerinde, wild tip farelere oranla her iki bileşiğin süt/plazma oranlarını daha düşük olması ABCG2'nin, bu ürünlerin süte geçişi ile ilişkili olduğu belirtilmektedir (63, 64).

### 3.4.5. Florokinolonların ABCG2 aracılı süte geçişi

Hem beşeri hem de veteriner hekimlikte yaygın olarak kullanılan florokinolonlar ile ABCG2 arasındaki etkileşim en çok çalışılan örneklerden biridir. Siprofloksasin, ofloksasin ve norfloksasin, ABCG2 substratları olarak tanımlanan florokinolon ailesinin ilk üyeleri olarak gösterilmişlerdir (37). Siprofloksasin ve danofloksasin uygulanması ile wild tip farelerde Abcg2 knockout farelere kıyasla iki kata kadar daha yüksek süt/plazma oranları elde edilmesiyle, ABCG2'nin florokinolonların süte taşınmasındaki rolü doğrulanmıştır (37, 65). Birçok ilacın ABCG2 inhibitörü olarak tanımlanması nedeniyle, ABCG2 substratları ile birlikte uygulanması bu antibiyotiklerin süte taşınmasını değiştirebilmektedir. Florokinolonların koyunlarda antiparaziter bileşikler olan albendazol-sülfoksit veya ivermektin ile birlikte uygulanması, sırasıyla enrofloksasin ve danofloksasinin süte salgılanmasını azaltmıştır (28, 65). Ayrıca ilaçların yanı sıra, rasyondaki bileşikler de ABCG2'nin aracılık ettiği florokinolonların süte geçişini etkileyebilmektedir. İzoflavon genistein uygulaması sonucunda koyunlarda enrofloksasinin süte geçişi azalırken, koyun sütündeki danofloksasin konsantrasyonunun soya veya keten tohumu ile zenginleştirilmiş rasyonlarla beslenen hayvanlarda daha düşük bulunduğu ortaya konmuştur (30, 66, 67).

### 3.4.6. Nitrofurantoinin ABCG2 aracılı süte geçişi

Florokinolonlar dışında ABCG2 tarafından taşınan bir başka antibiyotik olan nitrofurantoin, Merino ve arkadaşları (2005) tarafından hem *in vitro* hem de *in vivo* bir ABCG2 substratı olarak tanımlanmıştır. Wild tip farelerde Abcg2 knockout farelere kıyasla elde edilen yüksek süt/plazma oranı, nitrofurantoinin süte salgılanmasında taşıyıcının rolünü doğrulamaktadır (36). Bu elde edilen sonuçlar, daha sonra antibiyotiğin ve spesifik ABCG2 inhibitörü GF120918'in birlikte uygulanmasına dayanan bir sıçan "kimyasal knockout" modeli kullanılarak desteklenmiştir (68). Ruminantlarda yapılan bir çalışmada ise koyun sütüne nitrofurantoin geçişinin, ekzojen veya rasyon yoluyla *in vitro* ABCG2 inhibitörleri olan izoflavon genistein veya daidzeinle birlikte uygulanmasıyla azaltıldığı bildirilmiştir (69).

### 3.4.7. Bazı antiparaziter ilaçların ABCG2 aracılı süte geçişi

Yeni bir antihelmintik ilaç olan monepantel'in süt ineklerine uygulanmasından sonra ana metabolit monepantel sülfonun süt/plazma oranının yüksek olduğu saptanmıştır. Bu metabolit *in vitro* koşullarda inek ABCG2 substratı olarak doğrulanması nedeniyle ABCG2'nin bu metabolitin inek sütüne geçişinden sorumlu olduğu düşünülmektedir (70). Makrosiklik lakton ailesine ait başka bir antiparaziter ilaç olan moksidektinle ilgili yapılan bir çalışmada, wild tip farelere kıyasla Abcg2 knockout farelerde daha düşük bir süt/plazma oranı elde edilmesine dayanılarak moksidektinin ABCG2 substratı olduğu öne sürülmüştür (71). Buna benzer yapılan bir başka çalışmada ise koyunlarda moksidektinin süte geçişi, ABCG2'yi inhibe eden başka bir antiparaziter ilaç

olan triklabendazol ile birlikte uygulanmasından sonra azalmıştır (72).

#### 3.4.8. Nonsteroid antiinflamatuar ilaçların (NSAİ) ABCG2 aracılı süte geçişi

NSAİ ilaçların süte geçişi hakkında yeterince bilgi bulunmamaktadır. Diklofenak gibi bazı ilaçların ABCG2'nin *in vitro* substratları olmasına rağmen, bu taşıyıcının süte geçişine spesifik katkısı hakkında yayımlanmış bir bilgiye rastlanmamıştır (73). Fluniksın ve metaboliti 5-hidroksifuniksın, *in vivo* olarak fare ve siçir ABCG2 tarafından sütün içine taşındığı gösterilen NSAİ ilaçlardandır. Garcia-Lino ve ark. (48) tarafından yapılan çalışmada ise NSAİ ilaç olan meloksikamin *in vivo* olarak fare ve insan ABCG2 tarafından süte taşındığı gösterilmiştir.

#### 3.4.9. Antikanser, antiviral ve antiülseratif ilaçların ABCG2 aracılı süte geçişi

Wild tip farelerde *Abcg2* knockout farelere göre elde edilen süt/plazma oranlarının yüksek olmasına bağlı olarak antikanser topotekan, antiviral asiklovir veya antiülseratif ilaç simetidinin ABCG2 aracılı süte taşındığı bildirilmiştir (3). Bir antiülseratif ilaç olan pantoprazolün süte taşınması, ABCG2 inhibitörü GF120918 kullanılarak sıçanlarda tersine çevrilmiş ve böylece bu taşıyıcının ilaç sekresyonundaki rolü de doğrulanmıştır. (-) pantoprazol için süt/plazma oranı, (+) pantoprazolinkinden yaklaşık 3 kat fazla bulunmasına dayanarak ABCG2'nin iki pantoprazol izomeri ile stereoselektif etkileşime girdiği bildirilmiştir (74).

#### 3.4.10. Mikotoksinlerin ABCG2 aracılı süte geçişi

Mikotoksinler, ekinlerdeki mantar enfeksiyonları nedeniyle besin maddelerini kontamine edebilen çeşitli mantar türleri tarafından açığa çıkarılan sekonder metabolitlerdir. Bu toksinler, birçok sağlık sorunu oluşturmasının yanı sıra, bazı mikotoksinlerin tümöröjenik etkileri olması veya karaciğer hasarına neden olması nedeniyle, kontamine gıda ve yemlerin alımıyla besin zincirine girebilmektedir. *Aspergillus spp.* tarafından üretilen Aflatoksin B1, fareler ve insanlarda *in vitro* ABCG2 substratı olarak tanımlanmıştır ve süte geçişi *Abcg2* knockout farelerde doğrulanmıştır (35). Bu protein ayrıca *Fusarium spp.* tarafından üretilen mikotoksinler olan enniatinlerin, beauverisin veya zearalenonun taşınmasında da rol oynamaktadır. Özellikle, enniatinlerin ve beauverisinin aracılık ettiği

sitotoksisite, ABCG2'yi aşırı eksprese eden hücrelerden dışarı yüksek bir efluks olması nedeniyle azalmıştır. Bu durum toksinlerin taşıyıcıya spesifik bağlanması güçlü bir hipotez olarak kabul edilmiştir (75). Bunlara ek olarak, östrojenik mikotoksin zearalenon, ilk olarak Xiao ve ark. (76) tarafından bir ABCG2 substratı olarak gösterilmiştir. ABCG2'yi aşırı eksprese eden hücrelerde bu bileşiğin aracılık ettiği sitotoksisiteye karşı direncin artmasının yanı sıra, intrasellüler akümülyasyonu azalttığı gözlenmiştir. Aynı araştırmacılar tarafından daha sonra fare ve insan ABCG2'nin taşıma deneylerinde spesifik role sahip olduğu doğrulanmıştır ve *Abcg2* knockout farelerde bu mikotoksinin fetal maruziyetin arttığı ortaya konmuştur (77). Fare ve insan ABCG2'si, hücre kültürü modellerinde mikotoksin okratoksin A'nın efluksunda da rol oynamaktadır (78). Tüm bu bileşiklerden, aflatoksin B1'in ABCG2 aracılı süte taşınması *in vivo* olarak doğrulanmış olan tek bileşiktir, bu nedenle diğer mikotoksinler için daha fazla araştırmaya ihtiyaç duyulmaktadır (35).

#### 3.4.11. Heterosiklik aminlerin ABCG2 aracılı süte geçişi

Heterosiklik aminler, proteinlerin ısınması sırasında diyetle üreyen kanserojen bileşiklerdir. Ayrıca bu bileşikler aşırı pişirilmiş gıda ürünlerinde veya sigarada bulunabilmektedir. Bu bileşiklerin bazıları, 2-amino-1-metil-6-fenilimidazo (4,5-b) piridin (PhIP), 2-amino-3-metilimidazo (4,5-f) kinolin (IQ) ve 3-amino-1,4-dimetil-5H-pirido [4,3-b] indoldür (Trp-P-1). PhIP, IQ ve Trp-P-1, *Abcg2* knockout farelerde gözlemlendiği gibi fare ABCG2 tarafından süte taşınır, sadece PhIP ve IQ *in vitro* insan ABCG2'si tarafından etkin bir şekilde taşınır (3, 35, 79).

Endokrin bozucular bisfenol A ve perflorooktanoik asit ile organofosfat klorpirifos, hücresel modellerde ABCG2 substratları olarak gösterilmiştir (80-82). Bu nedenle, ABCG2'nin bu zararlı bileşiklerin süte taşınmasında potansiyel bir rol oynadığı düşünülmektedir.

Yapılan *in vivo* çalışmalara göre ABCG2 tarafından süte taşınan bileşikler Tablo 3'te özetlenmiştir. Bununla birlikte yapılan *in vitro* çalışmalar, laktasyon sırasında bu taşıyıcıların ekspresyonlarının artışına bağlı olarak meme bezindeki davranışlarını tahmin etmede kullanılabilir. Ancak, bu hipotezi doğrulamak için *in vivo* çalışmalara ihtiyaç vardır (1).

**Tablo 3.** ABC substratlarının süte geçişini *in vivo* olarak gösteren çalışmalar

Taşıyıcı	Substrat	Tür	
	<b>Endojenler</b>		
	Riboflavin	Fare (38)	
	Biyotin	Fare (38)	
	Safra asitleri	Fare (61)	
	Ürik asit	İnek (45)	
	<b>Diyet</b>		
	Enterolakton	Fare (63,64), inek (45)	
	Enterodiol	Fare (64)	
	<b>İlaçlar</b>		
ABCG2	Siprofloksasin	Fare (37), inek (47)	
	Danofloksasin	Fare (65), koyun (65), inek (47)	
	Enrofloksasin	Koyun (30), inek (46)	
	Nitrofurantoin	Fare (36), sıçan (66), koyun (69)	
	Moksidektin	Fare (71), koyun (72)	
	Flunixin ve 5-hidroksiflunixin	Fare (48), sığır (48)	
	Topotekan	Fare (3)	
	Asiklovir	Fare (3)	
	Simetidin	Fare (3)	
	Pantoprazol	Sıçan (74)	
	Nifedipin	İnsan (42)	
		<b>Toksinler</b>	
		Aflatoksin B1	Fare (35)
	Heterosiklik aminler (PhIP, IQ, Trp-P-1)	Fare (3, 35)	

#### 4. SONUÇ VE ÇIKARIMLAR

BCRP laktasyon döneminde ilaçların, karsinojenlerin ve kontaminantların süte geçişi sonucunda halk sağlığı, gıda kalitesi ve gıda güvenliğiyle ilgili sorunlara neden olmaktadır. BCRP'nin substratı olan endobiyotik ve ksenobiyotik aralığının geniş olması ve laktasyon döneminde meme bezinde ekspresyonunun artışı da bu durumun bir sonucudur. Bu

makalede, bileşiklerin BCRP aracılı süte geçişi ele alınarak emen yavrular ve süt ürünleri tüketicilerinin ilaçlara, mikotoksinlere ve pestisitlere maruz kaldığı vurgulanmıştır. Sütün bileşimi ve kalitesi üzerindeki etkisi son yıllarda derinlemesine incelenmiş olan BCRP'nin, laktasyondaki hayvanlarda bileşiklerin süte geçişine etkisi konusunda da bilgi verilmesi hedeflenmiştir.

#### Kaynaklar

- García-Lino AM, Álvarez-Fernández I, Blanco-Paniagua E, Merino G, Álvarez AI. Transporters in the mammary gland-contribution to presence of nutrients and drugs into milk. *Nutrients* 2019; 11: 2372.
- Shennan DB, Peaker M. Transport of milk constituents by the mammary gland. *Physiol Rev* 2000; 80: 925-951.
- Jonker JW, Merino G, Musters S, et al. The breast cancer resistance protein BCRP (ABCG2) concentrates drugs and carcinogenic xenotoxins into milk. *Nat Med* 2005; 11: 127-129.
- Montalbetti N, Dalghi MG, Albrecht C, Hediger MA. Nutrient transport in the mammary gland: Calcium, trace minerals and water soluble vitamins. *J Mammary Gland Biol Neoplasia* 2014; 19: 73-90.
- Ventrella D, Forni M, Bacci ML, Annaert P. Non-clinical models to determine drug passage into human breast milk. *Curr Pharm Des* 2019; 25: 534-548.
- Groneberg DA, Döring F, Theis S, et al. Peptide transport in the mammary gland: Expression and distribution of PEPT2 mRNA and protein. *Am J Physiol Metab* 2015; 282: E1172-E1179.
- Alcorn J, Lu X, Moscow JA, McNamara PJ. Transporter gene expression in lactating and nonlactating human mammary epithelial cells using real-time reverse transcription-polymerase chain reaction. *J Pharmacol Exp Ther* 2002; 303: 487-496.
- Kwok B, Yamauchi A, Rajesan R, et al. Carnitine/xenobiotics transporters in the human mammary gland epithelia, MCF12A. *Am J Physiol Integr Comp Physiol* 2006; 290: R793-R802.

9. Gilchrist SE, Alcorn J. Lactation stage-dependent expression of transporters in rat whole mammary gland and primary mammary epithelial organoids. *Fundam Clin Pharmacol* 2010; 24: 205-214.
10. Kindla J, Rau TT, Jung R, et al. Expression and localization of the uptake transporters OATP2B1, OATP3A1 and OATP5A1 in non-malignant and malignant breast tissue. *Cancer Biol Ther* 2011; 11: 584-591.
11. Ito N, Ito K, Ikebuchi Y, et al. Organic cation transporter/solute carrier family 22a is involved in drug transfer into milk in mice. *J Pharm Sci* 2014; 103: 3342-3348.
12. Mealey KL. ABCG2 transporter: Therapeutic and physiologic implications in veterinary species. *J Vet Pharmacol Therap* 2011; 35: 105-112.
13. Farke C, Meyer HHD, Bruckmaier RM, Albrecht C. Differential expression of ABC transporters and their regulatory genes during lactation and dry period in bovine mammary tissue. *J Dairy Res* 2008; 75: 406-414.
14. Jani M, Ambrus C, Magnan R, et al. Structure and function of BCRP, a broad specificity transporter of xenobiotics and endobiotics. *Arch Toxicol* 2014; 88: 1205-1248.
15. Higgins CF. ABC transporters: from microorganisms to man. *Annu Rev Cell Biol*. 1992; 8: 67-113.
16. Dean M, Rzhetsky A, Allikmets R. The human ATP-binding cassette (ABC) transporter superfamily. *Genome Res* 2001; 11: 1156-1166.
17. Davidson AL, Chen J. ATP-binding cassette transporters in bacteria. *Annu Rev Biochem* 2004; 73: 241-268.
18. Annilo T, Chen ZQ, Shulenin S, et al. Evolution of the vertebrate ABC gene family: Analysis of gene birth and death. *Genomics* 2006; 88: 1-11.
19. Robey RW, To KKK, Polgar O, et al. ABCG2: A perspective. *Adv Drug Delivery Rev* 2009; 61: 3-13.
20. Schinkel AH, Jonker JW. Mammalian drug efflux transporters of the ATP binding cassette (ABC) family: An overview. *Adv Drug Deliv Rev* 2003; 55: 3-29.
21. Doyle LA, Yang W, Abruzzo LV. A multidrug resistance transporter from human MCF-7 breast cancer cells. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1998; 95: 15665-15670.
22. Özvegy C, Litman T, Szakács G et al. Functional characterization of the human multidrug transporter, ABCG2, expressed in insect cells. *Biochem Biophys Res Commun* 2001; 285: 111-117.
23. Alvarez AI, Perez M, Prieto JG, et al. Fluoroquinolone efflux mediated by ABC transporters. *J Pharmaceut Sci* 2008; 97: 3483-3493.
24. Robey RW, Honjo Y, van de Laar A, et al. A functional assay for detection of the mitoxantrone resistance protein, MXR (ABCG2). *Biochim Biophys Acta* 2001; 1512: 171-182.
25. Cusatis G, Gregorc V, Li J, et al. Pharmacogenetics of ABCG2 and adverse reactions to gefitinib. *J Natl Cancer Inst* 2006; 98: 1739-1742.
26. Özvegy-Laczka C, Köblös G, Sarkadi B, Váradi A. Single amino acid (482) variants of the ABCG2 multidrug transporter: major differences in transport capacity and substrate recognition. *Biochim Biophys Acta* 2005; 1668: 53-63.
27. Morisaki K, Robey RW, Ozvegy-Laczka C, et al. Single nucleotide polymorphisms modify the transporter activity of ABCG2. *Cancer Chemother Pharmacol* 2005; 56: 161-172.
28. Vlaming ML, Lagas JS, Schinkel AH. Physiological and pharmacological roles of ABCG2 (BCRP): Recent findings in Abcg2 knockout mice. *Adv Drug Deliv Rev* 2009; 61: 14-25.
29. Ramirez CJ, Minch JD, Gay JM, et al. Molecular genetic basis for fluoroquinolone-induced retinal degeneration in cats. *Pharmacogenet Genomics* 2001; 21: 66-75.
30. Pulido MM, Molina AJ, Merino G, et al. Interaction of enrofloxacin with breast cancer resistance protein (BCRP/ABCG2): Influence of flavonoids and role in milk secretion in sheep. *J Vet Pharmacol Ther* 2006; 29: 279-287.
31. Henrich CJ, Robey RW, Bokesch HR, et al. New inhibitors of ABCG2 identified by high-throughput screening. *Mol Cancer Ther* 2007; 6: 3271-3278.
32. Breedveld P, Zelcer N, Pluim D, et al. Mechanism of the pharmacokinetic interaction between methotrexate and benzimidazoles: Potential role for breast cancer resistance protein in clinical drug-drug interactions. *Cancer Res* 2004; 64: 5804-5811.
33. Kuppens IE, Witteveen EO, Jewell RC, et al. A phase I, randomized, open-label, parallel-cohort, dose-finding study of elacridar (GF120918) and oral topotecan in cancer patients. *Clin Cancer Res* 2007; 13: 3276-3285.
34. Jonker JW, Merino G, Musters S, et al. The breast cancer resistance protein BCRP (ABCG2) concentrates drugs and carcinogenic xenotoxins into milk. *Nat Med* 2005; 11: 127-129.
35. Herwaarden AEV, Wagenaar E, Karnekamp B, et al. Breast cancer resistance protein (Bcrp1/Abcg2) reduces systemic exposure of the dietary carcinogens aflatoxin B1, IQ and Trp-P-1 but also mediates their secretion into breast milk. *Carcinogenesis* 2005; 27: 123-130.
36. Merino G, Jonker JW, Wagenaar E, et al. The breast cancer resistance protein (BCRP/ABCG2) affects pharmacokinetics, hepatobiliary excretion, and milk secretion of the antibiotic nitrofurantoin. *Mol Pharmacol* 2005; 67: 1758-1764.
37. Merino G, Álvarez AI, Pulido MM, et al. Breast cancer resistance protein (BCRP/ABCG2) transports fluoroquinolone antibiotics and affects their oral availability, pharmacokinetics, and milk secretion. *Drug Metab Dispos* 2006; 34: 690-695.
38. van Herwaarden AE, Wagenaar E, Merino G, et al. Multidrug transporter ABCG2/breast cancer resistance protein secretes riboflavin (vitamin B2) into milk. *Mol Cell Biol* 2007; 27: 1247-1253.
39. Olsen HG, Nilsen H, Hayes B, et al. Genetic support for a quantitative trait nucleotide in the ABCG2 gene affecting milk composition of dairy cattle. *BMC Genet* 2007; 8: 1-9.
40. Ron M, Cohen-Zinder M, Peter C, et al. A polymorphism in ABCG2 in *Bos indicus* and *Bos taurus* cattle breeds. *J Dairy Sci* 2006; 89: 4921-4923.
41. Woodward OM, Köttgen A, Coresh J, et al. of a urate transporter, ABCG2, with a common functional

- polymorphism causing gout. *Proc Natl Acad Sci USA* 2009; 106: 10338-10342.
42. Malfar BN, de Lima Benzi JR, de Oliveira Filgueira GC, et al. ABCG2 c.421C> A polymorphism alters nifedipine transport to breast milk in hypertensive breastfeeding women. *Reprod Toxicol* 2019; 85: 1-5.
  43. Cohen-Zinder M, Seroussi E, Larkin DM, et al. Identification of a missense mutation in the bovine ABCG2 gene with a major effect on the QTL on chromosome 6 affecting milk yield and composition in Holstein cattle. *Genome Res* 2005; 15: 936-944.
  44. Real R, González-Lobato L, Baro MF, et al. Analysis of the effect of the bovine adenosine triphosphate-binding cassette transporter G2 single nucleotide polymorphism Y581S on transcellular transport of veterinary drugs using new cell culture models. *J Anim Sci* 2011; 89: 4325-4338.
  45. Otero JA, Miguel V, González-Lobato L, et al. Effect of bovine ABCG2 polymorphism Y581S SNP on secretion into milk of enterolactone, riboflavin and uric acid. *Animal* 2015; 10: 238-247.
  46. Otero JA, García-Mateos D, de la Fuente A, et al. Effect of bovine ABCG2 Y581S polymorphism on concentrations in milk of enrofloxacin and its active metabolite ciprofloxacin. *J Dairy Sci* 2016; 99: 5731-5738.
  47. Otero JA, Barrera B, de la Fuente A, et al. Short communication: The gain-of-function Y581S polymorphism of the ABCG2 transporter increases secretion into milk of danofloxacin at the therapeutic dose for mastitis treatment. *J Dairy Sci* 2015, 98: 312-317.
  48. García-Mateos D, García-Lino AM, Alvarez-Fernandez I, et al. Role of ABCG2 in secretion into milk of the anti-inflammatory flunixin and its main metabolite: In vitro-in vivo correlation in mice and cows. *Drug Metab Dispos* 2019; 47: 516-524.
  49. Jedlitschky G, Burchell B, Keppler D. The multidrug resistance protein 5 functions as an ATP-dependent export pump for cyclic nucleotides. *J Biol Chem* 2000; 275: 30069-30074.
  50. Laue S, Winterhoff M, Kaever V, et al. cCMP is a substrate for MRP5. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol* 2014; 387: 893-895.
  51. Wielinga PR, van der Heijden I, Reid G, et al. Characterization of the MRP4- and MRP5-mediated transport of cyclic nucleotides from intact cells. *J Biol Chem* 2003; 278: 17664-17671.
  52. Schulz T, Schumacher U, Prehm P. Hyaluronan export by the ABC transporter MRP5 and its modulation by intracellular cGMP. *J Biol Chem* 2007; 282: 20999-21004.
  53. Jani M, Ambrus C, Magnan R, et al. Structure and function of BCRP, a broad specificity transporter of xenobiotics and endobiotics. *Arch Toxicol* 2014; 88: 1205-1248.
  54. Volk EL, Rohde K, Rhee M, et al. Methotrexate cross-resistance in a mitoxantrone-selected multidrug—Resistant MCF7 breast cancer cell line is attributable to enhanced energy- dependent drug efflux. *Cancer Res* 2000; 60: 3514-3521.
  55. Chen ZS, Robey RW, Belinsky MG, et al. Transport of methotrexate, methotrexate polyglutamates, and 17 $\beta$ -estradiol 17-( $\beta$ -D-glucuronide) by ABCG2: Effects of acquired mutations at R482 on methotrexate transport. *Cancer Res* 2003; 63: 4048-4054.
  56. Shukla S, Wu CP, Nandigama K, Ambudkar SV. The naphthoquinones, vitamin K3 and its structural analog plumbagin, are substrates of the multidrug resistance-linked ABC drug transporter ABCG2. *Mol Cancer Ther* 2007; 6: 3279-3286.
  57. Imai Y, Asada S, Tsukahara S, et al. Breast cancer resistance protein exports sulfated estrogens but not free estrogens. *Mol Pharmacol* 2003; 64: 610-618.
  58. Suzuki M, Suzuki H, Sugimoto Y, Sugiyama Y. ABCG2 transports sulfated conjugates of steroids and xenobiotics. *J Biol Chem* 2003; 278: 22644-22649.
  59. Grube M, Reuther S, Zu Schwabedissen MH, et al. Organic anion transporting polypeptide 2B1 and breast cancer resistance protein interact in the transepithelial transport of steroid sulfates in human placenta. *Drug Metab Dispos* 2007; 35: 30-35.
  60. Järvinen E, Deng F, Kidron H, Finel M. Efflux transport of estrogen glucuronides by human MRP2, MRP3, MRP4 and BCRP. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2018; 178: 99-107.
  61. Blazquez AMG, Macias RIR, Cives-Losada C, et al. during cholestasis: Role of ABC proteins in bile acid traffic across the mammary gland. *Sci Rep* 2017; 7: 7475.
  62. Parikh M, Maddaford TG, Austria JA, et al. Dietary Flaxseed as a Strategy for Improving Human Health. *Nutrients* 2019; 11: 1171.
  63. Miguel V, Otero JA, García-Villalba R, et al. Role of ABCG2 in transport of the mammalian lignan enterolactone and its secretion into milk in abcg2 knockout mice. *Drug Metab Dispos* 2014; 42: 943-946.
  64. García-Mateos D, García-Villalba R, Maraon JA, et al. The Breast Cancer Resistance Protein (BCRP/ABCG2) influences the levels of enterolignans and their metabolites in plasma, milk and mammary gland. *J Funct Foods* 2017; 35: 648-654.
  65. Real R, Egido E, Pérez M, et al. Involvement of breast cancer resistance protein (BCRP/ABCG2) in the secretion of danofloxacin into milk: Interaction with ivermectin. *J Vet Pharmacol Ther* 2011; 34: 313-321.
  66. Perez M, Otero JA, Barrera B, et al. Inhibition of ABCG2/BCRP transporter by soy isoflavones genistein and daidzein: Effect on plasma and milk levels of danofloxacin in sheep. *Vet J* 2013; 196: 203-208.
  67. Otero JA, García-Mateos D, Alvarez-Fernandez I, et al. Flaxseed-enriched diets change milk concentration of the antimicrobial danofloxacin in sheep. *BMC Vet Res* 2018; 14: 14.
  68. Wang L, Leggas M, Goswami M, Empey PE, McNamara PJ. N-(4-[2-(1,2,3,4-tetrahydro-6,7-dimethoxy-2-isoquinolinyl)ethyl]-phenyl)-9, 10-dihydro-5-methoxy-9-oxo-4-acridine carboxamide (GF120918) as a chemical ATP-binding cassette transporter family G member 2 (Abcg2) knockout model to study nitrofurantoin transfer into milk. *Drug Metab Dispos* 2008; 36: 2591-2596.
  69. Pérez M, Real R, Mendoza G, et al. Milk secretion of nitrofurantoin, as a specific BCRP/ABCG2 substrate, in assaf sheep: Modulation by isoflavones. *J Vet Pharmacol Ther* 2009; 32: 498-502.



70. Mahnke H, Ballent M, Baumann S, et al. The ABCG2 efflux transporter in the mammary gland mediates veterinary drug secretion across the blood-milk barrier into milk of dairy cows. *Drug Metab Dispos* 2016; 44: 700-708.
71. Perez M, Blazquez AG, Real R, et al. In vitro and in vivo interaction of moxidectin with BCRP/ABCG2. *Chem Biol Interact* 2009; 180: 106-112.
72. Barrera B, González-Lobato L, Otero JA, et al. Effects of triclabendazole on secretion of danofloxacin and moxidectin into the milk of sheep: Role of triclabendazole metabolites as inhibitors of the ruminant ABCG2 transporter. *Vet J* 2013; 198: 429-436.
73. Lagas JS, van der Kruijssen CM, van de Wetering K, Beijnen JH, Schinkel AH. Transport of diclofenac by breast cancer resistance protein (ABCG2) and stimulation of multidrug resistance protein 2 (ABCC2)-mediated drug transport by diclofenac and benzbromarone. *Drug Metab Dispos* 2009; 37: 129-136.
74. Wang L, McNamara PJ. Stereoselective interaction of pantoprazole with ABCG2. I. Drug accumulation in rat milk. *Drug Metab Dispos* 2012; 40: 1018-1023.
75. Dornetshuber R, Heffeter P, Sulyok M, et al. Interactions between ABC-transport proteins and the secondary Fusarium metabolites enniatin and beauvericin. *Mol Nutr Food Res* 2009; 53: 904-920.
76. Xiao J, Wang Q, Bircsak KM, Wen X, Aleksunes LM. In vitro screening of environmental chemicals identifies zearalenone as a novel substrate of the placental BCRP/ABCG2 transporter. *Toxicol Res* 2015; 4: 695-706.
77. Szilagyi JT, Gorczyca L, Brinker A, Buckley B. Placental BCRP/ABCG2 transporter prevents fetal exposure to the estrogenic mycotoxin zearalenone. *Toxicol Sci* 2019; 168: 394-404.
78. Qi X, Wagenaar E, Xu W, Huang K, Schinkel AH. Ochratoxin A transport by the human breast cancer resistance protein (BCRP), multidrug resistance protein 2 (MRP2), and organic anion-transporting polypeptides 1A2, 1B1 and 2B1. *Toxicol Appl Pharmacol* 2017; 329: 18-25.
79. Pavsek P, Merino G, Wagenaar E, et al. Human breast cancer resistance protein: Interactions with steroid drugs, hormones, the dietary carcinogen 2-amino-1-methyl-6-phenylimidazo(4,5-b)pyridine, and transport of cimetidine. *J Pharmacol Exp Ther* 2005; 312: 144-152.
80. Mazur CS, Marchitti SA, Dimova M, et al. Human and rat ABC transporter efflux of bisphenol a and bisphenol a glucuronide: Interspecies comparison and implications for pharmacokinetic assessment. *Toxicol Sci* 2012; 128: 317-325.
81. Dankers ACA, Roelofs MJE, Piersma AH, et al. Endocrine disruptors differentially target ATP-binding cassette transporters in the blood-testis barrier and affect leydig cell testosterone secretion in vitro. *Toxicol Sci* 2013; 136: 382-391.
82. Halwachs S, Schäfer I, Kneuer C, Seibel P, Honscha W. Assessment of ABCG2-mediated transport of pesticides across the rabbit placenta barrier using a novel MDCKII in vitro model. *Toxicol Appl Pharmacol* 2016; 27: 157-164.