

Revisiones

Propiedades beneficiosas para la salud del Mangostán

Inmaculada Navarro-González, Eva Codina Día, Maria Jesus Periago

Departamento de Tecnología de los Alimentos, Nutrición y Bromatología. Área de Nutrición y Bromatología. Facultad de Veterinaria. Universidad de Murcia. Murcia. España.

Resumen

El mangostán (*Garcinia mangostana* L.) es un fruto de origen asiático, perteneciente a la familia de las Gutíferas y considerado en Tailandia como "la reina de las frutas". Sus efectos en beneficio de la salud se atribuyen a las xantonas, compuestos de naturaleza fenólica presentes en la corteza. Varios investigadores, en estudios *in vitro* e *in vivo*, han demostrado sus propiedades biológicas, entre las que podemos destacar una importante actividad para combatir especies reactivas de oxígeno/nitrógeno (ROS/RNS), actividad antiinflamatoria, efectos anticancerígenos sobre varias líneas celulares de cáncer (próstata, mama, leucemia, colon, etc.), actividad antimicrobiana, control de síntomas neuropsiquiátricos y cognitivos y mejora de parámetros relacionados con la obesidad. En España, el mangostán está empezando a utilizarse como complemento alimenticio aunque debemos ser cautos, pues son necesarios más ensayos clínicos en humanos para aclarar sus mecanismos de absorción, metabolismo y eliminación en el organismo.

Palabras clave: *Garcinia mangostana*. Xantonas. Antioxidante. Antiinflamatorio. Anticancerígeno. Antimicrobiano.

Introducción

En los últimos años se ha producido en la población un aumento del interés por los productos naturales. Podemos observar cómo se han ido incluyendo de forma gradual diversos alimentos tropicales en la dieta occidental que, además de proporcionar un exquisito sabor, poseen propiedades saludables. Entre estos nuevos "alimentos saludables" se encuentra el mangostán, un fruto de origen asiático, perteneciente a la familia de las Gutíferas y considerado en Tailandia como "la reina de las frutas"¹. Fue nombrado en su acepción científica, *Garcinia mangostana*, en honor al sacerdote y explorador francés Laurentiers Garcin, al que se atribuye su descubrimiento en

Correspondencia: Inmaculada Navarro-González.
Área de Nutrición y Bromatología.
Facultad de Veterinaria.
Universidad de Murcia.
Campus de Espinardo 30100.
Email: inmaculada.navarro@um.es

BENEFICIAL PROPERTIES OF MANGOSTEEN FOR HEALTH

Abstract

The mangosteen (*Garcinia mangostana* L.) is a fruit of Asian origin, belonging to the family of Gutiferae and considered in Thailand as the "queen of fruits". Its effects on health benefit are attributed to xanthonenes, phenolic compounds present in the pericarp. Several researchers, with *in vitro* and *in vivo* studies, have proved their biological properties, among which we can highlight an important activity to combat reactive species of oxygen/nitrogen (ROS/RNS), anti-inflammatory activity, anticancer effects on various cancer cell lines (prostate, breast, leukemia, colon, etc.), antimicrobial activity, control of neuropsychiatric and cognitive symptoms and improvement parameters associated with obesity. In Spain, the mangosteen is starting to be used as a dietary supplement but we must be cautious, as we need more clinical trials in human beings to clarify the mechanisms of absorption, metabolism and elimination within the organism.

Key words: *Garcinia mangostana*. Xanthonenes. Antioxidant. Anti-inflammatory. Anticancer. Antimicrobial.

las islas de la Sonda y las Molucas². Actualmente, se encuentra en diferentes países del Sudeste Asiático tales como la India. Posteriormente fue introducido en Brasil, donde también está siendo cultivado³.

La *Garcinia mangostana* es del tamaño de una mandarina, pesa entre 80 y 140 gramos y en ella podemos diferenciar tres componentes: el pericarpio o corteza, de coloración púrpura; la pulpa o endocarpio que consta de 4 a 8 segmentos oblongos de color blanco y sabor agri-dulce (parte comestible) y, por último, de dos a tres semillas^{1,2}.

El mangostán contiene una gran variedad de sustancias biológicamente activas entre las que podemos incluir catequinas, compuestos polifenólicos (mayoritariamente flavonoides, taninos y antocianinas)¹ y otros compuestos como polisacáridos, vitaminas (B₁, B₂, B₆ y C) y minerales (K, P, Ca y Fe)². Además de los compuestos citados, el mangostán es una fuente muy rica en Xantonas⁴. Estas son de naturaleza fenólica y tienen una estructura química compuesta por un sistema aromático tricíclico (C₆-C₁-C₆). Isoprenos, grupos metilo e hidroxilo ubicados en los anillos A y B le proporcionan versatilidad y dan lugar a la gran variedad de principios activos⁵. En la

actualidad, de los 200 tipos de xantonas conocidas en la naturaleza, se han aislado e identificado aproximadamente 70 tipos diferentes en el mangostán, siendo las más estudiadas: α -mangostina, β -mangostina, γ -mangostina, garcinona E, 8-desoxigartanina y la gartanina³.

Durante siglos el pericarpio de esta fruta ha sido utilizado en medicina tradicional del Sudeste Asiático para el tratamiento de diarrea y algunos procesos inflamatorios⁶, infecciones de la piel y heridas⁷, disentería amebiana⁸, etc. Fue en el año 1958 cuando se descubrió por primera vez la α -mangostina (principal componente de la corteza). A partir de ese momento surgió un gran interés científico por estudiar todos sus compuestos químicos y los beneficios que estos podrían aportar a la salud¹. Son varios los estudios que han demostrado las propiedades beneficiosas de esta fruta, atribuidas a sus compuestos químicos; entre ellas, podemos destacar: una buena capacidad antioxidante¹³, actividad antiinflamatoria^{3,9,10}, actividad anticancerosa¹¹⁻¹³, actividad antibacteriana, antiviral y antifúngica^{14,15}, regulación de algunos síntomas neuropsiquiátricos y cognitivos^{1,16} y prevención contra la obesidad^{17,18}.

La importancia de las plantas medicinales sigue presente en la sociedad a pesar del crecimiento de la industria farmacéutica. La OMS ha contribuido a fortalecer el reconocimiento de la función que los productos naturales ejercen en la atención de la salud trabajando en el estudio de su calidad, seguridad y eficacia¹⁹.

La escasa utilización de terapias naturales, sobre todo como complementos alimenticios, se debe al desconocimiento de las ventajas que éstas pueden producir en la salud. Por tanto, cabría destacar que los profesionales de Atención Primaria de Salud, presenten predisposición e interés por el tema, ayudándose del conocimiento científico; ya que sus consejos y recomendaciones son fundamentales para la población.

La presente revisión bibliográfica tiene el objetivo de dar a conocer el mangostán y sus propiedades sobre la salud.

Principales propiedades biológicas del mangostán

Capacidad antioxidante

Son varios los estudios publicados sobre la capacidad antioxidante del mangostán. Dicha actividad es debida a la acción de varias sustancias bioactivas presentes, en su gran mayoría, en el pericarpio, tales como xantonas, ácidos fenólicos y flavonoides, que tienen potentes aplicaciones como agentes terapéuticos y como ingredientes para elaborar alimentos funcionales. Además, el contenido de estas sustancias en esta fruta está relacionado con su estado de maduración. Cuando la cáscara de la fruta se encuentra en las primeras etapas su contenido fenólico total es mayor que en etapas más maduras, pero la fruta madura tiene mayor contenido de flavonoides que la fruta joven. Y en estadios inmaduros el pericarpio posee doble capacidad antioxidante²⁰.

La importancia de los compuestos antioxidantes radica en el hecho de que ayudan a combatir las especies reactivas de oxígeno/nitrógeno (ROS/RNS) que son conocidas por estar implicadas en la patogenia del envejecimiento y numerosos procesos patológicos^{21,22}.

Mantener el equilibrio entre oxidantes y antioxidantes en el organismo es esencial para la salud. Los ROS y RNS, son productos, del metabolismo oxidativo de los macro-nutrientes²³, que pueden provocar daños sobre los componentes celulares. En condiciones normales, contamos con una red de enzimas antioxidantes que ayudan a contrarrestar el exceso de ROS o RNS, protegiéndonos^{23,24}. Diversos investigadores han postulado que muchas enfermedades crónicas como las enfermedades cardiovasculares, cáncer, diabetes, hipertensión, trastornos neurodegenerativos, son el resultado de dicho estrés a largo plazo^{22,25}.

Se ha demostrado que algunas de las sustancias presentes en el mangostán, como flavonoides y compuestos fenólicos, desempeñan un gran papel en el estrés oxidativo, por ser excelentes antioxidantes²⁶. Además, se ha visto que existe correlación entre la actividad antioxidante y estructura química de los compuestos bioactivos de esta fruta. La introducción de grupos -OH en los carbonos C-3 y C-6 disminuye la capacidad antioxidante y en la posición C-5 ofrece una mejor actividad de captación ROS⁴.

También ha sido comparada la eficacia de extractos de la cáscara de *Garcinia mangostana* con extractos de cáscaras de otras frutas, mostrando mejor actividad antioxidante que el caqui²⁷, limonia²⁸, plátano, coco, fruta del dragón, largo-gong^{29,39}, fruta de la pasión²⁹ y hojas de lima kaffir³⁰.

Un compuesto que tiene una importante capacidad antioxidante es la α -mangostina, la cual constituye el 69% del total de xantonas presentes en esta fruta³¹. Además se sabe que evita la oxidación de las lipoproteínas de baja densidad (LDL), que desempeñan un papel importante en la arterioesclerosis³². En un estudio realizado en ratas con infarto miocárdico, α -mangostina impidió la peroxidación lipídica provocada por el estrés oxidativo, ejerciendo un efecto protector sobre la integridad de la membrana del miocardio³³.

Pedraza-Chaverri y cols. también han demostrado experimentalmente la capacidad antioxidante de LA α -mangostina para desactivar ROS en células del cerebro³⁴. En otro estudio se comprobó que los extractos de mangostán presentan actividad neuroprotectora, previniendo la oxidación en células de neuroblastoma³¹.

Asimismo, otras 16 xantonas han sido estudiadas en un ensayo de captación de radicales hidroxilo, encontrándose una gran actividad en γ -mangostina³⁵.

La capacidad antioxidante y la biodisponibilidad de las sustancias bioactivas de la fruta también ha sido valorada en humanos con la ingesta de un suplemento rico en xantonas. Trascorridas cuatro horas de la administración, los sujetos presentaron una buena capacidad antioxidante, incrementándose en un 18%. Esto demostró los efectos antioxidantes de la fruta *in vivo*³⁶.

Otro estudio realizado en humanos, determinó la disponibilidad fisiológica de α -mangostina a través de una bebida rica en xantonas. Para ello, el grupo experimental recibió una dosis diaria de 245 ml de dicha bebida frente al grupo placebo. Tras analizar las muestras de sangre, se pudo observar que la capacidad antioxidante en el plasma del grupo experimental aumentó un 60%, 1 hora después del consumo de la bebida. Estos valores fueron disminuyendo gradualmente hasta estabilizarse entre las 4 y 6 horas. Por lo tanto, se pudo observar una notable biodisponibilidad de α -mangostina, así como una actividad antioxidante, lo cual también constata los efectos antioxidantes de *Garcinia mangostana*, *in vivo*³⁷.

Actualmente, el extracto del mangostán es popularmente utilizado como suplemento alimenticio debido a sus importantes propiedades, entre la que destaca la capacidad antioxidante²⁰.

Actividad antiinflamatoria

El proceso inflamatorio es una reacción defensiva de nuestro organismo contra diferentes estímulos cuyo origen puede ser diverso. El problema del proceso inflamatorio surge cuando el organismo dirige su respuesta hacia el organismo, provocando lesiones de tejidos u órganos sanos³⁸. Por esto la inflamación se ha vinculado con la patogenia de numerosas enfermedades crónicas como artritis reumatoide³⁹, asma, diabetes tipo 2, psoriasis, esclerosis múltiple, aterosclerosis, cáncer⁴⁰, enfermedad inflamatoria intestinal⁴¹, etc.

Diversos estudios han evidenciado la actividad antiinflamatoria de las xantonas del mangostán, hecho que justifica, su uso en medicina tradicional para el tratamiento del dolor, inflamación y heridas¹. Además se han identificado algunas de las moléculas que presentan dicha actividad, siendo α -mangostina y γ -mangostina⁴².

Un estudio evaluó los efectos terapéuticos de estas xantonas en un modelo de ratón con asma, demostrándose que la administración de α -mangostina y γ -mangostina redujo significativamente los síntomas de esta patología⁹.

Nakatani y cols. estudiaron los efectos antiinflamatorios de diferentes extractos de *Garcinia mangostana* en ratas, encontrando que inhiben la síntesis de prostaglandinas E_2 , las cuales son las principales mediadoras del proceso inflamatorio. Su secreción provoca, vasodilatación, aumento de la permeabilidad vascular y aumento de la sensibilización de los receptores periféricos del dolor¹⁰. También evaluaron el efecto de γ -mangostina en la liberación espontánea de prostaglandina E_2 y en la expresión del gen COX-2 (enzima encargada de sintetizar prostanoïdes, ante estímulos proinflamatorios) en células. Tras 18 horas de la administración, se comprobó que γ -mangostina redujo la actividad de la enzima COX-2 y con ello la producción de prostaglandinas E_2 . También se demostró que esta xantona no inhibe la expresión de COX-1 (enzima que desempeña un papel importante en la síntesis de prostanoïdes en condiciones fisiológicas, regulando

funciones como la protección gastrointestinal, la homeostasis vascular, la hemodinámica renal y la función plaquetaria), un hallazgo muy importante si tenemos en cuenta que hasta el momento ningún antiinflamatorio no esteroideo disponible ha demostrado tener un efecto inhibidor selectivo, y sin producir efectos adversos graves, sobre COX-2⁴³. En dicho estudio también se pudo demostrar que γ -mangostina ejerce una actividad farmacológica preventiva en la activación de NF- κ B (factor transcripcional, regulador de un amplio número de genes involucrados en la respuesta inmune e inflamatoria, cuya activación se produce en presencia de citocinas proinflamatorias, o radicales libres), mediante la inhibición de la enzima IKK (enzima encargada de la degradación de I κ B). *In vivo*, se analizó la actividad antiinflamatoria de la misma xantona en ratas con edema en la pata trasera, observándose una disminución del edema y de la reacción inflamatoria⁴⁴.

Tewtrakul y cols. midieron los efectos de los compuestos de *Garcinia mangostana* sobre mediadores inflamatorios en macrófagos. Se analizó el impacto del extracto de esta fruta junto con α - y γ -mangostina en la producción óxido nítrico (NO), prostaglandina E_2 , factor de necrosis tumoral alfa y la interleucina-4. Finalmente, se pudo observar que tanto el extracto como las xantonas, ejercen un potente efecto inhibitorio sobre la liberación de NO y PGE_2 , siendo menos importante en TNF- α e IL-4⁴⁵.

También se ha demostrado la actividad antiinflamatoria de otros compuestos aislados de *Garcinia mangostana*, mangostenona F e isogarcinol. Los efectos antiinflamatorios de la xantona mangostenona F han sido evaluados en un estudio reciente donde se ha podido demostrar que esta xantona suprime la producción de MAPK (proteínas cinasas activadas por mitógenos que participan en la activación de enzimas metabólicas, factores de transcripción y otras cinasas, mediante fosforilación), NF- κ B y AP-1 (factores de transcripción que participan, entre otros, en la respuesta inflamatoria), lo cual indica que mangostenona F puede ser considerado como un potencial agente antiinflamatorio para el tratamiento de enfermedades inflamatorias⁴⁰. Fu y cols. fueron los primeros en comprobar la actividad inmunosupresora del compuesto isogarcinol. En el estudio se determinó el efecto tanto inmunitario como antiinflamatorio de esta xantona en ratones con artritis; Observándose que la administración oral de isogarcinol, redujo los síntomas de esta patología⁴⁶.

La actividad antiinflamatoria de β -mangostina ha sido analizada en un estudio realizado en ratas. Esta xantona actuó sobre el proceso inflamatorio desencadenado durante una peritonitis, disminuyendo los niveles de TNF- α e IL-1 β (citocinas proinflamatorias) en el líquido peritoneal. Esto apoya el uso tradicional del pericarpio de *Garcinia mangostana*, para tratar enfermedades inflamatorias. Por tanto, la eficacia antiinflamatoria de esta planta no se limita a la presencia, únicamente, de α y γ -mangostina⁴⁷.

Un ensayo clínico comprobó el efecto de un suplemento dietético elaborado con mangostán, en el cual,

los sujetos tratados durante 30 días con el producto, mostraron una mejoría de los marcadores inflamatorios y una mejoría general del estado de salud⁴⁸.

Por otro lado, se realizó otro estudio para evaluar el efecto de jugo de mangostán, sobre los indicadores de inflamación y los niveles de antioxidantes en obesos. El estudio incluyó tres grupos a los que se les administró, durante 8 meses, tres dosis diferentes del producto (XanGo™), y un cuarto grupo placebo. Transcurrido el tiempo establecido, se observó una disminución de los marcadores inflamatorios y una tendencia hacia una disminución en el índice de masa corporal en los grupos que recibieron el zumo⁴⁹.

Actividad anticancerosa

El aumento en los últimos años de la incidencia de cáncer, ha traído consigo un creciente interés por la quimiopreención dietética en un intento de ralentizar el proceso de carcinogénesis⁵⁰.

Se ha estudiado la actividad anticancerígena tanto de extractos de *Garcinia mangostana* como de sus xantonas aisladas. Varias investigaciones científicas, han visto que las xantonas del mangostán poseen actividad anticancerosa, regulando las vías de muerte celular y suprimiendo la proliferación de células tumorales¹¹. También se han observado que pueden inhibir la iniciación, promoción y progresión de la carcinogénesis en varios modelos animales⁵⁰.

Ho y cols.¹² estudiaron los efectos citotóxicos de seis xantonas aisladas del pericarpio del mangostán sobre 14 líneas celulares (6 de carcinoma hepático, 4 de cáncer de pulmón y 4 de carcinoma gástrico). De todas las xantonas analizadas, garcinona E exhibió un amplio efecto citotóxico contra todas las líneas celulares estudiadas, excepto una de cáncer de pulmón. Además se observó que esta xantona ejerció un mayor efecto citotóxico contra la línea celular de hepatocarcinoma.

Moongkarndi y cols. evaluaron la actividad citotóxica de extractos del pericarpio del mangostán en un adenocarcinoma de mama. Observándose que uno de los extractos, inhibió la proliferación de la línea celular de estudio¹³.

Shibata y cols. investigaron el crecimiento antitumoral y actividades antimetastásicas de α -mangostina en un modelo de ratón con xenoinjerto de cáncer de mama metastásico. Los resultados indicaron que el grupo tratado con esta xantona tuvo una tasa de supervivencia mayor, así como un volumen tumoral promedio menor. Igualmente se produjo una disminución de la densidad microvascular y de la capacidad de metástasis a ganglios linfáticos⁵¹.

Asimismo, la administración de panaxantona (compuesta por aproximadamente 80% de α -mangostina y 20% de γ -mangostina) en la dieta de un modelo de ratón con tumores mamarios, produjo una disminución significativa de los volúmenes tumorales. Esto se asoció con la elevación de la muerte por apoptosis celular, antiproliferación y antiangiogénesis⁵².

Otro ensayo realizado en células cancerígenas de mama, para evaluar la acción de diferentes xantonas (garcinona D, garcinona E, α -mangostina, y γ -mangostina) sobre la actividad de la aromatasa, (enzima encargada de catalizar la biosíntesis de estrógenos a partir de andrógenos, y cuya inhibición ha demostrado reducir la producción de estrógenos en todo el cuerpo a niveles casi indetectables, teniendo un efecto significativo en el desarrollo y progresión del cáncer de mama sensible a hormonas)⁵³; demostró que dichas xantonas ejercían una actividad inhibitoria sobre la enzima, siendo la más potente γ -mangostina. Por consiguiente, los suplementos dietéticos con mangostán podrían tener un potencial papel quimiopreventivo sobre el cáncer de mama hormono-dependiente, principalmente en mujeres postmenopáusicas⁵⁴.

En 2003, Matsumoto y cols. examinaron los efectos de seis xantonas del pericarpio de esta fruta en la inhibición de una línea celular de leucemia. Aunque todas las xantonas exhibieron una actividad inhibitoria significativa, γ -mangostina presentó la actividad más potente⁵⁵. Posteriormente, el mismo grupo de investigación pudo demostrar que en fases tempranas, el mecanismo de apoptosis empleado por γ -mangostina incluye la vía mitocondrial, ya que se observaron diversos parámetros de disfunción mitocondrial como hinchamiento, pérdida de potencial de membrana, disminución intracelular de ATP, acumulación de ROS y liberación de citocromo C⁵⁶.

Por otro lado, Chiang y cols. investigaron la actividad de extractos de 17 frutas consumidas habitualmente en Taiwán en varias líneas celulares de leucemia; demostrando que solamente el extracto del pericarpio de *Garcinia mangostana* exhibió una potente actividad anti-leucémica⁵⁷.

Nabandith y cols. examinaron los efectos quimiopreventivos a corto plazo de α -mangostina en ratas con lesiones preneoplásicas de colon. Ellos demostraron que la administración de α -mangostina inhibió la inducción y/o el desarrollo de criptas aberrantes o ACF (agrupación de glándulas anormales en forma de tubo en el revestimiento del colon y el recto, que se forman antes que los pólipos colorrectales, y que son uno de los cambios más tempranos observados en el colon que pueden conducir a un cáncer), y de proteínas implicadas en el proceso de carcinogénesis⁵⁸.

En otro estudio se investigaron los efectos antiproliferativos de cuatro xantonas estructuralmente similares: α -, β - y γ -mangostinas y de metoxi- β -mangostina, sobre células de cáncer de colon humano. Se demostró que, a excepción de metoxi- β -mangostina, las otras tres xantonas inhibieron fuertemente el crecimiento de las células cancerígenas, asociándose dicha eficacia con el número de grupos hidroxilo. La presencia de ADN nucleosomal reveló que los efectos antiproliferativos de α -, y γ -mangostina, estaban asociados con la apoptosis. También se produjo la detención del ciclo celular en fase G1 por α -mangostina y β -mangostina, y en fase S por γ -mangostina⁵⁹.

Watanapokasin y cols. analizaron las actividades citotóxicas y antiproliferativas de xantonas, tanto *in vitro* como *in vivo*. Los resultados de estos estudios revelaron

que, *in vitro*, las xantonas inhiben la proliferación de las células diana y activan la cascada de caspasas (moléculas inductoras de apoptosis) e *in vivo*, se observó que, al administrar altas dosis de xantonas, el tamaño del tumor se redujo gradualmente, llegando a desaparecer en algunos ratones mediante apoptosis⁶⁰.

Aisha y cols. investigaron la actividad de un extracto rico en xantonas (81% α -mangostina y 16% γ -mangostina) sobre células de carcinoma colorrectal humano y ratones. En el estudio *in vitro* este extracto mostró una potente citotoxicidad, debido a la influencia de la vía mitocondrial (pérdida de potencial de membrana mitocondrial, inducción de la fragmentación del ADN y condensación de la cromatina) en la apoptosis. Además el extracto inhibió tres pasos clave en la metástasis tumoral; migración celular, invasión celular y clonogenicidad. La investigación *in vivo* se realizó mediante el análisis de la evolución de un tumor subcutáneo del mismo tipo de células, en ratones desnudos, después de la administración del extracto de xantonas. Se comprobó que la administración del extracto mostró una inhibición significativa del crecimiento del tumor, lo cual se hizo evidente por la reducción del número de vasos sanguíneos intratumorales y un mayor porcentaje de necrosis tumoral⁶¹.

También, se examinó el efecto anticancerígeno de α -mangostina en células de cáncer de próstata humano, comprobándose que esta xantona inhibe la CDK4 (enzima responsable de promover la progresión del ciclo celular y la transcripción de genes implicados en la replicación y supervivencia celular). Además α -mangostina promovió la apoptosis a través de la activación de caspasa-3 en las células cancerígenas. Al administrar esta xantona por sonda oral a ratones desnudos con xenoinjertos, se observó una disminución en el volumen del tumor de aproximadamente el 65%, en comparación con el grupo control⁶².

Por otro lado, Hung y cols. evaluaron el efecto antimetastásico de α -mangostina en una línea celular de carcinoma de próstata humano. Los resultados mostraron que α -mangostina exhibió un efecto inhibidor sobre la capacidad de adhesión, migración e invasión de estas células. Además fue capaz de inhibir la activación de los factores de transcripción NF- κ B y AP-1, los cuales están asociados con la invasión y la metástasis de las células cancerosas⁶³.

Otras xantonas aisladas de frutos inmaduros del mangostán como mangostenona C, D y E junto con otras 16 xantonas han sido estudiadas con el fin de determinar sus propiedades citotóxicas sobre tres líneas celulares de cáncer humano: carcinoma epidermoide de boca, cáncer de mama y cáncer de pulmón. Se observó que mangostenona C tuvo un efecto citotóxico contra las tres líneas celulares; sin embargo, la α -mangostina exhibió los efectos más potentes contra la línea celular de cáncer de mama. Además, la gartanina fue capaz de inhibir la viabilidad de las células de cáncer de pulmón⁶⁴, efecto que también han demostrado α - y β -mangostina en otro estudio realizado sobre el mismo tipo de línea celular⁶⁵.

El efecto quimioterapéutico de la xantona α -mangostina ha sido estudiado sobre diferentes líneas celulares

de cáncer de páncreas humano. Se observó que esta xantona inhibe la viabilidad de dichas células sin afectar a las células pancreáticas humanas normales de los conductos epiteliales. Además su administración en ratones desnudos con xenoinjertos produjo una disminución de los marcadores de proliferación celular⁶⁶. Esto supone un gran hallazgo si tenemos en cuenta la alta agresividad y tasa de mortalidad de este tipo de cáncer.

La propiedad anticancerosa de las hojas del árbol de *Garcinia mangostana*, también ha sido analizada en un estudio donde se midió la actividad de su extracto sobre células de melanoma. Se pudo comprobar que el extracto exhibió un efecto genotóxico en dichas células ya que indujo la fragmentación de ADN y la apoptosis, impidiendo el crecimiento tumoral⁶⁷. Esto ha supuesto un gran descubrimiento, ya que hace posible una mayor investigación de las hojas del mangostán, las cuales son muy abundantes en esta planta.

Actividad antimicrobiana

La alarmante generación de resistencias de microorganismos a distintos antibióticos, ha creado la necesidad de encontrar nuevos compuestos que puedan actuar de forma directa sobre dichos microorganismos, principalmente en aquellos con importancia clínica.

Laboratorios de todo el mundo han encontrado miles de moléculas que han demostrado tener efectos inhibidores sobre todos los tipos de microorganismos pero es necesario evaluar los distintos compuestos a estudios determinar su efectividad, su toxicidad⁶⁸.

Dada la importancia de investigar sobre la actividad antimicrobiana de los distintas moléculas presentes en la naturaleza, en nuestro caso, hemos analizado las actividades antibacterianas, antifúngicas, antivirales y antiprotozoarias de los extractos y xantonas aisladas de *Garcinia mangostana*, las cuales han sido demostradas en diferentes estudios (tablas I y II).

De la bibliografía referenciada en las tablas, cabe destacar el dirigido a evaluar la actividad del extracto y xantonas aisladas de *Garcinia mangostana* en el virus de la inmunodeficiencia humana tipo 1 (VIH-1). Este estudio ha demostrado que los compuestos de *Garcinia mangostana* inhiben de manera no competitiva la enzima proteasa (IP), la cual está implicada en la multiplicación del virus⁷⁵. Su mecanismo de acción consiste en la interrupción de la diseminación del virus⁷⁶. Esto supone un hallazgo muy importante, aunque es necesario realizar más estudios que corroboren y especifiquen dicha actividad.

Control de síntomas neuropsiquiátricos y cognitivos

Algunos estudios han evidenciado la actividad del mangostán en el control de alteraciones neuropsiquiátricas.

Se ha visto que los pacientes con enfermedad de Alzheimer o Parkinson muestran una alta prevalencia de síntomas neuropsiquiátricos, que aparecen junto a las



Tabla I
Actividad antibacteriana de los extractos y componentes de *Garcinia mangostana*

Actividad antibacteriana			
Sustancia	Microorganismo	Resultados	Referencias
Extracto de mangostán	<i>Propionibacterium acnes</i> <i>Staphylococcus epidermidis</i>	Activo. Posible tratamiento alternativo del acné	14
α -Mangostina	Enterococo resistente a vancomicina (VRE) <i>Staphylococcus aureus</i> resistente a meticilina (MRSA)	Activo. Sinergismo con gentamicina Activo. Sinergismo con vancomicina, ampicilina y minociclina	15
α -Mangostina β -Mangostina Garcinona B Garcinona D	<i>Mycobacterium tuberculosis</i>	Efecto inhibidor contra la bacteria	69
Garcinona E γ -Mangostina	<i>L. biflexa</i> serovar Patoc <i>L. interrogans</i> serovar Bataviae <i>Leptospira interrogans</i> serovar Autumnalis <i>L. interrogans</i> serovar Javanica <i>L. interrogans</i> serovar Saigon	Activo Activo. Sinergismo con penicilina G en todas las bacterias a excepción de <i>L. biflexa</i> serovar Patoc (no interacción) y <i>L. interrogans</i> serovar Saigon (antagonismo)	70
Extracto del pericarpio de mangostán	<i>Streptococcus mutans</i>	Reducción bacteriana del 50% a los 5 seg. y del 100% al minuto Sinergismo con enzima papaína (Apacaries gel)	71

características principales de la demencia, las alteraciones cognitivas y las dificultades en el desempeño de las actividades de la vida diaria⁷⁹.

Se ha demostrado que la xantona γ -mangostina ejerce un efecto antagonista sobre los receptores de serotonina (mediador clave en la fisiología del estado de ánimo), en concreto del subtipo 5-HT_{2A/2C}. Esta actividad es importante si se tiene en cuenta la implicación de

estos receptores sobre sistema nervioso central, en determinados trastornos psiquiátricos como la depresión, ansiedad, esquizofrenia, trastornos del sueño y alucinaciones. Uno de los beneficios de los antagonistas de estos receptores es su utilización como antidepresivos (nefazodona y mirtazapina).

También se ha observado que γ -mangostina regula el receptor muscarínico M₄, el cual está altamente expre-

Tabla II
Actividad antifúngica, antiviral y antiprotozoaria de los extractos y componentes de *Garcinia mangostana*

Actividad antifúngica, antiviral y antiprotozoaria			
Sustancia	Microorganismo	Resultados	Referencias
α -Mangostina β -Mangostina Gartanina Garcinona D	<i>Fusarium oxysporum vassinfectum</i> <i>Alternaria tenuis</i> <i>Dreschlera oryzae</i>	Activo. Importancia de los hidroxilos en anillos A y C	72
Extractos con α -Mangostina	<i>Trichophyton rubrum</i> <i>T. mentagrophyte</i> <i>Microsporium gypseum</i>	Activo	73
α -Mangostina	<i>Candida albicans</i>	Más activo que clotrimazol y nistatina en candidiasis bucal	74
Extracto de mangostán α -Mangostina γ -Mangostina	VIH-1	Actividad inhibidora sobre proteasa no competitiva	75
Extracto con α -Mangostina y γ -Mangostina	VHC	Bloqueo replicación del genoma del virus	76
α -Mangostina β -Mangostina	<i>Plasmodium falciparum</i>	Activo	77



sado en las neuronas. El bloqueo selectivo de este receptor interactúa con la transmisión dopaminérgica en situaciones patológicas como la enfermedad de Parkinson, produciendo un aumento de esta transmisión y con ello la mejora de los síntomas motores de la enfermedad¹⁶.

En otro estudio se investigó la influencia de las xantonas del pericarpio del mangostán (PM) en la función cognitiva. Se encontró que el tratamiento con PM redujo la muerte celular y BDNF (proteína implicada en el crecimiento y diferenciación neuronal) en una preparación del hipocampo de ratones. También se investigó los efectos de la dieta PM en ratones con Alzheimer. Después de 8 meses de la administración del suplemento dietético de PM, se atenuó significativamente el deterioro cognitivo asociándose con una disminución de la deposición de proteína β -amiloide y de la proteína p-tau. Estos resultados revelaron que el pericarpio del mangostán puede ser utilizado como complemento en la dieta para atenuar la disfunción cognitiva en la enfermedad del Alzheimer; no obstante, son necesarios más estudios que corroboren este mecanismo de actuación⁶⁰.

Por todo ello, en el futuro, los principios activos de *Garcinia mangostana* podrían considerarse como modelo para la creación de nuevos fármacos para el tratamiento de desórdenes neuropsiquiátricos¹⁶.

Prevención obesidad

La obesidad, definida como el exceso de adiposidad corporal, junto con las enfermedades que lleva asociadas como el síndrome metabólico o la diabetes mellitus tipo 2, se han convertido en uno de los principales problemas de salud debido a su alta prevalencia⁶¹. El síndrome metabólico, constituido por la agrupación de varios trastornos entre los que se encuentran la obesidad visceral, dislipemia, hiperglucemia e hipertensión, supone un gran reto para los profesionales de la salud. Las medidas preventivas más eficaces, aunque menos practicadas, son las relacionadas con el estilo de vida. Este es un factor esencial en el tratamiento de la obesidad, el síndrome metabólico y la diabetes mellitus tipo 2. Además de la alimentación, otros componentes como el ejercicio y la conducta también son componentes fundamentales. La pérdida de peso es esencial, ya que se ha demostrado que reduce la mortalidad, mejora el perfil lipídico, reduce la presión arterial y la masa del ventrículo izquierdo en la hipertensión, reduciendo también, los marcadores de inflamación en la diabetes mellitus tipo 2. Además, también es importante llevar una alimentación saludable, siguiendo el modelo de Dieta Mediterránea⁶²; en la que predomina el consumo de alimentos de origen vegetal.

Hasta la fecha, sólo dos estudios clínicos realizados en sujetos obesos, han investigado la actividad contra la obesidad del extracto de *Garcinia mangostana*. Stern y cols. realizaron un estudio en 60 sujetos con un IMC entre 30 y 40 kg/m². Los participantes fueron divididos en dos grupos, unos recibieron la fórmula a base de extractos de *Sphaeranthus indicus* y *Garcinia mangostana*

junto con una dieta saludable y ejercicio físico y el grupo placebo. Después de 8 semanas se produjo una significativa reducción del peso corporal, índice de masa corporal, y la circunferencia de la cintura en el grupo experimental, donde además se observó un aumento significativo de la concentración de adiponectina sérica (citoquina secretada por el tejido adiposo, que regula el metabolismo energético, estimula la oxidación de ácidos grasos, reduce los triglicéridos plasmáticos y mejora el metabolismo de la glucosa mediante aumento de la sensibilidad a la insulina)¹⁷. El segundo estudio fue realizado en 95 sujetos, que recibieron extractos de *Garcinia mangostana* y unos hábitos saludables. En el ensayo se midió la glucemia sérica, lípidos, y los niveles de adiponectina. Los resultados en el grupo experimental, después de 8 semanas, fueron una reducción del peso corporal, de la circunferencia de cintura y cadera y un aumento en la concentración de adiponectina sérica, junto con la reducción de la glucemia en ayunas, colesterol, y triglicéridos¹⁸.

Conclusión

La capacidad antioxidante, actividad antiinflamatoria, anticancerosa, y antimicrobiana, son algunas de las propiedades demostradas en la *Garcinia mangostana*. Sin embargo, muy poco se sabe mediante que mecanismos de acción sus compuestos ejercen una acción beneficiosa sobre la salud.

Por tanto, son necesarios más estudios, principalmente ensayos clínicos en humanos, que esclarezcan su mecanismo y su dosis de acción en el organismo para poder ser empleado como agente terapéutico.

Conflictos de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de interés relacionados al estudio.

Referencias

- García Font N, Ortega Hernández-Agero T, Do Céu Costa M, Salgueiro L. Posibles efectos beneficiosos para la salud del fruto de mangostán. *Revista de Fitoterapia* 2011; 11 (2): 101-17.
- Templeman F. Mangosteen The X-Factor: A comprehensive look at the health benefits, science and xanthenes of *Garcinia mangostana*. 5ª ed. Utah: Sound Concepts; 2005.
- Pedraza-Chaverri J, Cárdenas-Rodríguez N, Orozco-Ibarra M, Pérez-Rojas JM. Medicinal properties of mangosteen (*Garcinia mangostana*). *Food Chem Toxicol* 2008; 46: 3227-39.
- Suvarnakuta P, Chaweerungrat C, Devahastin S. Effects of drying methods on assay and antioxidant activity of xanthenes in mangosteen rind. *Food Chem* 2011; 125: 240-7.
- Gutiérrez-Orozco F, Failla ML. Biological Activities and Bioavailability of Mangosteen Xanthenes: A Critical Review of the Current Evidence. *Nutrients* 2013; 5 (8): 3163-83.
- Balasubramanian K, Rajagopalan K. Novel xanthenes from *Garcinia mangostana*, structures of BR-xanthone-A and BR-xanthone-B. *Phytochemistry* 1988; 27: 1552-4.
- Mahabusarakam W, Wiriyachtra P, Taylor W. Chemical constituents of *Garcinia mangostana*. *J Nat Prod* 1987; 50: 474-8.

8. Sen AK, Uusvuori R, Hase TA, Benerji N, Sarkar KK, Mazumder PC. A xanthone from *Garcinia mangostana*. *Phytochemistry* 1980; 19: 2223-5.
9. Jang HY, Kwon OK, Oh SR, Lee HK, Ahn KS, Chin YW. Mangosteen xanthones mitigate ovalbumin-induced airway inflammation in a mouse model of asthma. *Food Chem Toxicol* 2012; 50 (11): 4042-50.
10. Nakatani K, Atsumi M, Arakawa T, Oosawa K, Shimura S, Nakahata N, Ohizumi Y. Inhibitions of histamine release and prostaglandin E2 synthesis by mangosteen, a Thai medicinal plant. *Biol Pharm Bull* 2002; 25 (9): 1137-41.
11. Shan T, Ma Q, Guo K, Liu J, Li W, Wang F, Wu E. Xanthones from mangosteen extracts as natural chemopreventive agents: potential anticancer drugs. *Curr Mol Med* 2011; 11 (8): 666-77.
12. Ho CK, Huang YL, Chen CC. Garcinone E, a xanthone derivative, has potent cytotoxic effect against hepatocellular carcinoma cell lines. *Plant Med* 2002; 68 (11): 975-9.
13. Moongkarndi P, Kosem N, Kaslungka S, Luanratana O, Pongpan N, Neungton N. Antiproliferation, antioxidation and induction of apoptosis by *Garcinia mangostana* (mangosteen) on SKBR3 human breast cancer cell line. *J Ethnopharmacol* 2004; 90(1): 161-6.
14. Chomnawang, MT, Surassmo, S, Nukoolkarn, VS, Gritsanapan, W. Antimicrobial effects of Thai medicinal plants against acne-inducing bacteria. *J Ethnopharmacol* 2005; 101(1-3): 330-3.
15. Sakagami Y, Iinuma M, Piyasena KG, Dharmaratne HR. Antibacterial activity of alpha-mangostin against vancomycin resistant *Enterococci* (VRE) and synergism with antibiotics. *Phytomedicine* 2005; 12 (3): 203-8.
16. Sukma M, Tohda M, Suksamran S, Tantisira B. γ -Mangostin increases serotonin 2A/2C, muscarinic, histamine and bradykinin receptor mRNA expression. *J Ethnopharmacol* 2011; 135 (2): 450-4.
17. Stern JS, Peerson J, Mishra AT, Sadasiva Rao MV, Rajeswari KP. Efficacy and tolerability of a novel herbal formulation for weight management. *Obesity (Silver Spring)* 2013; 21 (5): 921-7.
18. Stern JS, Peerson J, Mishra AT, Mathukumalli VS, Konda PR. Efficacy and tolerability of an herbal formulation for weight management. *J Med Food* 2013; 16 (6): 529-37.
19. Organización Mundial de la Salud. Situación reglamentaria de los medicamentos herbarios. Una reseña mundial. WHO/TRM/98.1. Ginebra: OMS; 2000.
20. Suttirak W, Manurakchinakorn S. In vitro antioxidant properties of mangosteen peel extract. *J Food Sci Technol* 2014; 51 (12): 3546-58.
21. Halliwell, B. Reactive oxygen species in living systems: source, biochemistry, and role in human disease. *Am J Med* 1991; 91: S14-S22.
22. Ames BN, Shigenaga MK, Hagen TM. Oxidants, antioxidants, and the degenerative diseases of aging. *Proc Natl Acad Sci USA* 1993; 90 (17): 7915-22.
23. Sies H. Total antioxidant capacity: appraisal of a concept. *J Nutr* 2007; 137 (6): 1493-5.
24. Sies H, Stahl W, Sevanian A. Nutritional, dietary and postprandial oxidative stress. *J Nutr* 2005; 135 (5): 969-72.
25. Erdman JW Jr, Ford NA, Lindshield BL. Are the health attributes of lycopene related to its antioxidant function? *Arch Biochem Biophys* 2009; 483 (2): 229-35.
26. Urquiaga I, Leighton F. Plant polyphenol antioxidants and oxidative stress. *Biol Res* 2000; 33 (2): 55-64.
27. Maisuthisakul P, Suttajit M, Pongsawatmanit R. Assessment of phenolic content and free radical-scavenging capacity of some Thai indigenous plants. *Food Chem* 2007; 100: 1409-18.
28. Surveswaran S, Cai YZ, Corke H, Sun M (2007) Systematic evaluation of natural phenolic antioxidants from 133 Indian medicinal plants. *Food Chem* 2007; 102: 938-53.
29. Okonogi S, Duangrat C, Anuchpreeda S, Tachakittirungrod S, Chowwanapoonpohn S. Comparison of antioxidant capacities and cytotoxicities of certain fruit peels. *Food Chem* 2007; 103: 839-46.
30. Tachakittirungrod S, Okonogi S, Chowwanapoonpohn S. Study on antioxidant activity of certain plants in Thailand: mechanism of antioxidant action of guava leaf extract. *Food Chem* 2007; 103: 381-8.
31. Weecharangsan W, Opanasopit P, Sukma M, Ngawhirunpat T, Sotanaphun U, Siripong P. Antioxidative and neuroprotective activities of extracts from the fruit hull of mangosteen (*Garcinia mangostana* Linn.). *Med Princ Pract* 2006; 15 (4): 281-7.
32. Williams P, Ongsakul M, Proudfoot J, Croft K, Beilin L. Mangostin inhibits the oxidative modification of human low density lipoprotein. *Free Radic Res* 1995; 23 (2): 175-84.
33. Sampath PD, Vijayaragavan K. Ameliorative prospective of alpha-mangostin, a xanthone derivative from *Garcinia mangostana* against beta-adrenergic catecholamine-induced myocardial toxicity and anomalous cardiac TNF-alpha and COX-2 expressions in rats. *Exp Toxicol Pathol* 2008; 60 (4-5): 357-64.
34. Pedraza-Chaverri J, Reyes-Fermin LM, Nolasco-Amaya EG, Orozco-Ibarra M, Medina-Campos ON, González-Cuahutencos O et al. ROS scavenging capacity and neuroprotective effect of alpha-mangostin against 3-nitropropionic acid in cerebellar granule neurons. *Exp Toxicol Pathol* 2009; 61 (5): 491-501.
35. Chin YW, Jung HA, Chai H, Keller WJ, Kinghorn AD. Xanthones with quinone reductase-inducing activity from the fruits of *Garcinia mangostana* (Mangosteen). *Phytochemistry* 2008; 69 (3): 754-8.
36. Kondo M, Zhang L, Ji H, Kou Y, Ou B. Bioavailability and antioxidant effects of a xanthone-rich Mangosteen (*Garcinia mangostana*) product in humans. *J Agric Food Chem* 2009; 57 (19): 8788-92.
37. Xie Z, Sintara M, Chang T, Ou B. Functional beverage of *Garcinia mangostana* (mangosteen) enhances plasma antioxidant capacity in healthy adults. *Food Sci Nutr* 2015; 3 (1): 32-8.
38. Ríos Cañavate JL. Fitoterapia de la inflamación. *Nat Medicatrix* 1995; (37-38): 80-5.
39. Serrano Hernández A. Células colaboradoras (TH1, TH2, TH17) y reguladoras (Treg, TH3, NKT) en la artritis reumatoide. *Reumatol Clin* 2009; 5 (S1): 1-5.
40. Cho BO, Ryu HW, So Y, Lee CW, Jin CH, Yook HS et al. Anti-Inflammatory Effect of Mangostenone F in Lipopolysaccharide-Stimulated RAW264.7 Macrophages by Suppressing NF- κ B and MAPK Activation. *Biomol Ther (Seoul)* 2014; 22 (4): 288-94.
41. Somani SJ, Modi KP, Majumdar AS, Sadarani BN. Phytochemicals and their potential usefulness in inflammatory bowel disease. *Phytother Res* 2015; 29 (3): 339-50.
42. Chairungsilerd N, Furukawa K, Ohta T, Nozoe S, Ohizumi Y. Histaminergic and serotonergic receptor blocking substances from the medicinal plant *Garcinia mangostana*. *Planta Med* 1996; 62 (5): 471-2.
43. Salido M, Abásolo L, Bañares A. Revisión de los antiinflamatorios inhibidores selectivos de la ciclooxigenasa 2. *Inf Ter Sist Nec Salud* 2001; 25: 46-52.
44. Nakatani K, Yamakuni T, Kondo N, Arakawa T, Oosawa K, Shimura S et al. γ -Mangostin inhibits inhibitor-kappaB kinase activity and decreases lipopolysaccharide-induced cyclooxygenase-2 gene expression in C6 rat glioma cells. *Mol Pharmacol*. 2004; 66 (3): 667-74.
45. Tewtrakul S, Wattanapiromsakul C, Mahabusarakam W. Effects of compounds from *Garcinia mangostana* on inflammatory mediators in RAW264.7 macrophage cells. *J Ethnopharmacol* 2009; 121 (3): 379-82.
46. Fu Y, Zhou H, Wang M, Cen J, Wei Q. Immune regulation and anti-inflammatory effects of isogarcinol extracted from *Garcinia mangostana* L. against collagen-induced arthritis. *J Agric Food Chem* 2014; 62 (18): 4127-34.
47. Syam S, Bustamam A, Abdullah R, Sukari MA, Hashim NM, Mohan Set al. Mangostin suppress LPS-induced inflammatory response in RAW 264.7 macrophages in vitro and carrageenan-induced peritonitis in vivo. *J Ethnopharmacol* 2014; 153 (2): 435-45.
48. Tang YP, Li PG, Kondo M, Ji HP, Kou Y, Ou B. Effect of a mangosteen dietary supplement on human immune function: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Med Food* 2009; 12(4):755-63.
49. Udani JK, Singh BB, Barrett ML, Singh VJ. Evaluation of Mangosteen juice blend on biomarkers of inflammation in obese subjects: a pilot, dose finding study. *Nutr J* 2009; 8: 48.
50. Li G, Thomas S, Johnson JJ. Polyphenols from the mangosteen (*Garcinia mangostana*) fruit for breast and prostate cancer. *Front Pharmacol* 2013; 4: 80.

51. Shibata M, Iinuma M, Morimoto J, Kurose H, Akamatsu K, Okuno Y et al. α -Mangostin extracted from the pericarp of the mangosteen (*Garcinia mangostana* Linn) reduces tumor growth and lymph node metastasis in an immunocompetent xenograft model of metastatic mammary cancer carrying a p53 mutation. *BMC Med* 2011; 9: 69.
52. Doi H, Shibata M, Shibata E, Morimoto J, Akao Y, Iinuma M et al. Panaxanthone isolated from pericarp of *Garcinia mangostana* L. suppresses tumor growth and metastasis of a mouse model of mammary cancer. *Anticancer Res* 2009; 29: 2485-95.
53. Brueggemeier RW. Update on the use of aromatase inhibitors in breast cancer. *Expert Opin Pharmacother* 2006; 7 (14): 1919-30.
54. Balunas MJ, Su B, Brueggemeier RW, Kinghorn AD. Xanthones from the botanical dietary supplement mangosteen (*Garcinia mangostana*) with aromatase inhibitory activity. *J Nat Prod* 2008; 71 (7): 1161-6.
55. Matsumoto K, Akao Y, Kobayashi E, Ohguchi K, Ito T, Tanaka T et al. Induction of apoptosis by xanthones from mangosteen in human leukemia cell lines. *J Nat Prod* 2003; 66 (8): 1124-7.
56. Matsumoto K, Akao Y, Yi H, Ohguchi K, Ito T, Tanaka T et al. Preferential target is mitochondria in α -mangostin-induced apoptosis in human leukemia HL60 cells. *Bioorg Med Chem* 2004; 12: 5799-806.
57. Chiang LC, Cheng HY, Liu MC, Chiang W, Lin CC. In vitro evaluation of antileukemic activity of 17 commonly used fruits and vegetables in Taiwan. *Lebensm-Wiss u-Technol* 2004; 37: 539-44.
58. Nabandith V, Suzui M, Morioka T, Kaneshiro T, Kinjo T, Matsumoto K et al. Inhibitory effects of crude α -mangostin, a xanthone derivative, on two different categories of colon preneoplastic lesions induced by 1,2-dimethylhydrazine in the rat. *Asian Pac J Cancer Prev* 2004; 5: 433-8.
59. Matsumoto K, Akao Y, Ohguchi K, Ito T, Tanaka T, Iinuma M et al. Xanthones induce cell-cycle arrest and apoptosis in human colon cancer DLD-1 cells. *Bioorg Med Chem* 2005; 13: 6064-9.
60. Watanapokasin R, Jarinthanon F, Jerusalmi A, Suksamrarn S, Nakamura Y, Sukserree S et al. Potential of xanthones from tropical fruit mangosteen as anti-cancer agents: Caspase-dependent apoptosis induction in vitro and in mice. *Appl Biochem Biotechnol* 2010; 162: 1080-94.
61. Aisha A, Abu-Salah K, Ismail Z, Majid AM. In vitro and in vivo anti-colon cancer effects of *Garcinia mangostana* xanthones extract. *BMC Complement Altern Med* 2012; 12: 104-13.
62. Johnson J, Petiwala S, Syed D, Rasmussen J, Adhami V, Siddiqui I, et al. α -Mangostin, a xanthone from mangosteen fruit, promotes cell cycle arrest in prostate cancer and decreases xenograft tumor growth. *Carcinogenesis* 2012; 33: 413-9.
63. Hung S, Shen K, Wu C, Liu C, Shih Y. α -Mangostin suppresses PC-3 human prostate carcinoma cell metastasis by inhibiting matrix metalloproteinase-2/9 and urokinase-plasminogen expression through the JNK signaling pathway. *J Agric Food Chem* 2009; 57: 1291-8.
64. Suksamrarn S, Komutiban O, Ratananukul P, Chimnoi N, Lartpornmatulee N, Suksamrarn A. Cytotoxic prenylated xanthones from the young fruit of *Garcinia mangostana*. *Chem Pharm Bull (Tokyo)* 2006; 54 (3): 301-5.
65. Laphookhieo S, Syers JK, Kiattansakul R, Chantrapromma K. Cytotoxic and antimalarial prenylated xanthones from *Cratoxylum cochinchinense*. *Chem Pharm Bull (Tokyo)* 2006; 54 (5): 745-7.
66. Hafeez BB, Mustafa A, Fischer JW, Singh A, Zhong W, Shekhani MO, et al. α -Mangostin: a dietary antioxidant derived from the pericarp of *Garcinia mangostana* L. inhibits pancreatic tumor growth in xenograft mouse model. *Antioxid Redox Signal* 2014; 21 (5): 682-99.
67. Cunha BL, França JP, Moraes AA, Chaves AL, Gaiba S, Fontana R et al. Evaluation of antimicrobial and antitumoral activity of *Garcinia mangostana* L. (mangosteen) grown in Southeast Brazil. *Acta Cir Bras* 2014; 29 (2): 21-8.
68. Cowan MM. Plant products as antimicrobial agents. *Clin Microbiol Rev* 1999; 12: 564-82.
69. Suksamrarn S, Suwannapoch N, Phakhodee W, Thanuhiranlert J, Ratananukul P, Chimnoi N et al. Antimycobacterial activity of prenylated xanthones from the fruits of *Garcinia mangostana*. *Chem Pharm Bull (Tokyo)* 2003; 51 (7): 857-9.
70. Seesom W, Jaratrungratwae A, Suksamrarn S, Mekseepalard C. Antileptospiral activity of xanthones from *Garcinia mangostana* and synergy of gamma-mangostin with penicillin G. *BMC Complement Altern Med* 2013; 13: 182, 1-6.
71. Juntavee A, Peerapattana J, Ratanathongkam A, Nualkaew N, Chatchiwattana S, Treesuwan P. The Antibacterial Effects of Apacaries Gel on *Streptococcus mutans*: An in vitro Study. *Int J Clin Pediatr Dent* 2014; 7 (2): 77-81.
72. Gopalakrishnan G, Banumathi B, Suresh G. Evaluation of the antifungal activity of natural xanthones from the fruits of *Garcinia mangostana* and their synthetic derivatives. *Journal of Natural Products* 1997; 60: 519-24.
73. Puripattanaavong JKW, Khajorndetkun W, Chansathirapanich W. Improved isolation of α -mangostin from the fruit hull of *Garcinia mangostana* and its antioxidant and antifungal activity. *Planta Med* 2006; 72: 1078.
74. Kaomongkolgit R, Jamdee K, Chaisomboon N. Antifungal activity of alpha-mangostin against *Candida albicans*. *J Oral Sci* 2009; 51 (3): 401-6.
75. Chen SX, Wan M, Loh BN. 1996. Active constituents against HIV-1 protease from *Garcinia mangostana*. *Planta Med* 62: 381-2.
76. Choi M, Kim YM, Lee S, Chin YW, Lee C. Mangosteen xanthones suppress hepatitis C virus genome replication. *Virus Genes* 2014; 49 (2): 208-22.
77. Mahabusarakam W, Kuaha K, Wilairat P, Taylor WC. Prenylated xanthones as potential antiplasmodial substances. *Planta Med* 2006; 72 (10): 912-6.
78. López Galera RM, Gómez Domingo MR, Pou Clavé L, Ruiz Camps I. Inhibidores de la proteasa del VIH: actualización y monitorización terapéutica de las concentraciones plasmáticas en el tratamiento antirretroviral. *Farmacia Hospitalaria* 2001; 25 (2): 55-66.
79. Mora Ripoll R. Medicina del estilo de vida: la importancia de considerar todas las causas de la enfermedad. *Rev Psiquiatr Salud Ment* 2012; 5 (1): 48-52.
80. Huang HJ, Chen WL, Hsieh RH, Hsieh-Li HM. Multifunctional Effects of Mangosteen Pericarp on Cognition in C57BL/6J and Triple Transgenic Alzheimer's Mice. *Evid Based Complement Altern Med* 2014; 2014: 813672.
81. Liu QY, Wang YT, Lin LG. New insights into the anti-obesity activity of xanthones from *Garcinia mangostana*. *Food Funct* 2015; 6 (2): 383-93.
82. Alegria Ezquerro E, Castellano Vázquez JM, Alegria Barrero A. Obesidad, síndrome metabólico y diabetes: implicaciones cardiovasculares y actuación terapéutica. *Rev Esp Cardiol* 2008; 61: 752-64.