

La α -mangostina, un producto natural con propiedades terapéuticas contra el cáncer de mama

Daniela Amador-Martínez¹, Rafael Vargas-Castro², Samantha V. Bernadez-Vallejo¹, Euclides Avila¹, Rocío García-Becerra², Lorenza Díaz¹, Janice García-Quiroz¹.

ISSN IMPRESO 2954-4327. ISSN ELECTRÓNICO 2992-7277
<https://dx.doi.org/10.58713/rf.v5i1-1> 5 Ciudad de México

Resumen

El cáncer de mama representa un desafío significativo para la salud en México y en todo el mundo, siendo una de las principales causas de mortalidad en mujeres con neoplasias malignas. Algunos factores de riesgo que contribuyen al desarrollo de este cáncer incluyen la obesidad y mala nutrición. Por otro lado, existe evidencia que respalda el papel benéfico de los compuestos bioactivos presentes en las frutas y verduras como agentes antineoplásicos. Aunque los tratamientos actuales para el cáncer de mama son efectivos, pueden tener efectos secundarios indeseados. En este contexto, es relevante destacar el potencial efecto en la salud que una buena nutrición brinda a través de los fitonutrientes. Uno de estos compuestos es la α -mangostina (AM), presente en la fruta del mangostán, que posee potentes efectos antineoplásicos. Este artículo de revisión aborda la posible aplicación de la AM como estrategia terapéutica complementaria en el tratamiento del cáncer de mama proponiéndola como una terapia coadyuvante junto con el tratamiento convencional para lograr efectos antineoplásicos sinérgicos, ofreciendo una prometedora mejora en los resultados terapéuticos. **Palabras clave:** α -mangostina, cáncer de mama, terapia hormonal, quimioterapia, terapia dirigida, alimentos funcionales.

Abstract

Breast cancer represents a significant challenge for health in Mexico and worldwide, being one of the leading causes of death from neoplasms in women. Some of the risk factors associated with the development of this cancer include obesity and poor dietary habits. Conversely, there is substantial evidence supporting the beneficial role of bioactive compounds found in fruits and vegetables as potential antineoplastic agents. While current breast cancer treatments yield important outcomes, they can also lead to the development of undesirable side effects. In this context, it is relevant to highlight the potential health benefits that good nutrition provides through phytonutrients. One of these compounds is α -mangostin (AM), present in the mangosteen fruit, which exhibits potent antineoplastic effects. This review article discusses the possible application of AM as a complementary therapeutic strategy in the breast cancer management, considering it as an adjuvant therapy alongside conventional treatment to achieve synergistic antineoplastic effects. **Keywords:** α -mangostin, breast cancer, phytonutrient, hormone therapy chemotherapy, targeted therapy, functional foods.

¹ Departamento de Biología de la Reproducción Dr. Carlos Gual Castro, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán.

² Departamento de Biología Molecular y Biotecnología, Instituto de Investigaciones Biomédicas, Universidad Nacional Autónoma de México.

*Autor de correspondencia. Janice García-Quiroz. Email: janice.garciaq@incmnsz.mx/janicegarciaq@gmail.com

Introducción.

El cáncer de mama es uno de los tipos de cáncer más comunes a nivel mundial y representa la principal causa de mortalidad por tumores malignos entre la población femenina. Según el informe del Observatorio Nacional de Cáncer (GLOBOCAN) 2022, se registraron aproximadamente 2.3 millones de nuevos casos de cáncer de mama en todo el mundo, lo que representa el 23.8 % de todos los cánceres y más de 666,000 defunciones. En México, el cáncer de mama es la neoplasia maligna más frecuente, con un estimado de 31,043 nuevos casos que corresponden al 27.9% del total de neoplasias y 8,195 muertes ⁽¹⁾.

El cáncer de mama se clasifica en tres fenotipos principales basados en el perfil de expresión molecular, cada uno con sus correspondientes subcategorías: cáncer de mama con receptores hormonales positivo (luminal A y luminal B), tumores enriquecidos con el receptor tipo 2 del factor de crecimiento epidérmico humano (HER2 enriquecido) y triple negativo (tipo basal 1, basal 2, inmunomodulador, mesenquimal, y receptor de andrógenos (RA) luminal) ⁽²⁾. La caracterización molecular del cáncer de mama se realiza mediante técnicas de inmunohistoquímica y análisis del perfil de expresión génica, proporcionando un enfoque integral de la patología. La inmunohistoquímica permite determinar la presencia de marcadores proteicos en las células neoplásicas, como los receptores de estrógenos (RE), progesterona (RP), HER2, RA, receptor del factor de crecimiento epidérmico humano tipo 1 (EGFR), citoqueratinas, así como la abundancia del marcador de proliferación Ki-67, entre otros, que permite clasificar el cáncer de mama en los principales fenotipos y establecer de manera general su tratamiento (Tabla 1) ⁽³⁻⁷⁾.

Además, existen varias pruebas comerciales para personalizar el manejo del cáncer de mama según su biología molecular. Que utilizan técnicas como microarreglos (MammaPrint y BluePrint), RT-PCR (OncotypeDX® y Endopredict®) o nCounter (PAM50), y que evalúan de manera detallada la actividad de múltiples genes de manera simultánea, permitiendo la estratificación, evaluación del pronóstico de la enfermedad (riesgo de metástasis y recurrencia), la subclasificación de los tumores y la identificación de terapias personalizadas ⁽⁸⁾.

Tabla 1. Clasificación molecular del cáncer de mama y su tratamiento

Fenotipo/perfil de expresión de receptores	Tratamiento	Ref.
Hormonal positivo/RE+ y/o RP+	La terapia antiestrogénica bloquea la actividad hormonal en la célula tumoral, privándola de las señales que estimulan su proliferación. Los medicamentos antiestrogénicos representan el tratamiento de primera línea para el cáncer de mama con RH positivos. Estos incluyen fármacos que actúan sobre el RE (SERMs y SERDs), y aquellos que disminuyen los niveles de estrógenos (IA y agonistas de la GnRH). El tamoxifeno es el SERM más ampliamente utilizado. Dentro de los SERDs se encuentran el fulvestrant y el elacestrant. Los IA, como el exemestano, anastrozol y letrozol, también forman parte de esta estrategia terapéutica. Los agonistas de la GnRH incluyen leuprolida, goserelina y triptorelina. Para el tratamiento de cáncer de mama RH+ y HER2-, también están indicados los inhibidores de mTOR, como el everolimus, así como los inhibidores de cinasa dependientes de ciclinas, como abemaciclib, alpelisib, palbociclib y ribociclib. Estos se utilizan en combinación con fármacos que actúan sobre el RE o con aquellos que disminuyen los niveles de estrógenos.	(9-11)
HER2 enriquecido	La terapia dirigida contra HER2 inhibe la vía de señalización de este receptor, lo que suprime la proliferación celular. Esta terapia incluye pequeñas moléculas inhibidoras de cinasas (TKIs, de sus siglas en inglés) y anticuerpos monoclonales. Los TKIs incluyen al lapatinib, neratinib y tucatinib. Entre los anticuerpos monoclonales utilizados se encuentran el trastuzumab, margetuximab, y el pertuzumab, mientras que para el cáncer de mama metastásico con baja expresión de HER2 se recomienda el inmunoconjugado trastuzumab deruxtecan.	(3; 11)

Tabla 1. Clasificación molecular del cáncer de mama y su tratamiento

Fenotipo/perfil de expresión de receptores	Tratamiento	Ref.
TN/RE-, RP- y HER2-	Debido a la ausencia de blancos terapéuticos específicos, el tratamiento estándar del cáncer de mama TN ha sido, durante mucho tiempo, la quimioterapia basada en antraciclinas como la doxorubicina y la epirrubicina. Estas frecuentemente se emplean en combinación con otros agentes quimioterapéuticos como la ciclofosfamida y el 5-fluorouracilo. En otros estudios, se ha recomendado adicionar taxanos como paclitaxel o docetaxel al régimen de quimioterapia adyuvante basado en antraciclinas, debido a los efectos cardiotóxicos del 5-fluorouracilo. Recientemente, se llevó a cabo un estudio de meta-análisis que proporcionó una visión integrada de la incidencia y el perfil de cardiotoxicidad asociados a las fluoropirimidinas. Este estudio concluyó que la terapia combinada, la alta dosis acumulada, la adición de antraciclinas y la presencia de enfermedades cardíacas preexistentes aumentan potencialmente el riesgo de desarrollar cardiotoxicidad asociada a las fluoropirimidinas. Recientemente se ha aprobado para pacientes con cáncer de mama TN avanzado o metastásico con el conjugado anticuerpo-fármaco sacituzumab govitecan, con resultados prometedores.	(12-15)
Dónde: Receptores hormonales (RH), receptor de estrógenos (RE), receptor de progesterona (RP), moduladores selectivos del RE (SERMs), degradadores selectivos del RE (SERDs), inhibidores de la aromatasa (IA), hormona liberadora de la gonadotropina (GnRH), rapamicina en los mamíferos (mTOR), receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano (HER2), triple negativo (TN), positivo (+), negativo (-).		

La terapia hormonal, la terapia dirigida y la quimioterapia como parte del tratamiento convencional, han demostrado resultados prometedores. No obstante, estos tratamientos conllevan el riesgo de padecer efectos secundarios indeseables, entre los cuales destacan la inmunosupresión, afección del sistema gastrointestinal, neurotoxicidad, nefrotoxicidad, hepatotoxicidad, cardiotoxicidad, entre otros⁽¹⁶⁾. Además, ciertos tumores pueden desarrollar resistencia a los fármacos convencionales⁽¹⁷⁾. Para abordar terapéuticamente el cáncer de mama, es fundamental que las estrategias médicas incluyan tratamientos que reduzcan los efectos secundarios no deseados y mejoren la calidad de vida de los pacientes. En este contexto, las investigaciones científicas enfatizan la relevancia de considerar la alimentación como una herramienta para la salud, evaluando el impacto nutricional de ciertos compuestos presentes en alimentos funcionales.

Dado que el cáncer de mama tiene una etiología multifactorial, existen factores de riesgo modificables como un estilo de vida con baja actividad física y una dieta de baja calidad nutricional^(18; 19). Por el contrario, una dieta rica en fitonutrientes provenientes del consumo de frutas y verduras parece estar relacionada con una acción antioxidante, impidiendo la activación de muchos carcinógenos, protegiendo las estructuras celulares y el material genético contra el daño oxidativo generado por los procesos metabólicos en el cáncer⁽¹⁸⁾. De esta manera, se destaca la importancia de las elecciones nutricionales en la salud poblacional.

En este contexto, el mangostán es una fruta rica en fitonutrientes que ha sido utilizada en la medicina tradicional para el tratamiento de diversas patologías, debido a que exhibe diversas propiedades benéficas para la salud, brindando efectos antioxidantes⁽²⁰⁾, antivirales⁽²¹⁾, antiinflamatorios⁽²²⁾, anticancerígeno⁽²³⁾, entre otros.

EL MANGOSTÁN

Taxonomía

Con base en el Sistema Integrado de Información Taxonómica (ITIS de sus siglas en inglés), el mangostán, conocido científicamente como *Garcinia mangostana* Linn, es miembro del género *Garcinia* L. y pertenece a la familia Clusiaceae, también conocida como familia Guttiferae⁽²⁴⁾.

Características botánicas del mangostán

El mangostán es un árbol tropical perenne, agamospérmico, que puede alcanzar una altura de hasta 25 m. Se caracteriza por su tronco central, ramas simétricas y abundante follaje. Las hojas del árbol son de color verde oscuro, brillante, y miden entre 15 y 25 cm de largo, con un ancho de 4.5 a 13 cm. Las flores se encuentran en los extremos de las ramas, sostenidas por pedicelos que miden de 1.75 a 2.0 cm, y pueden aparecer solitarias, en parejas o en racimos de tres. Cada flor tiene cuatro sépalos dispuestos en dos pares, el sépalo exterior es de color amarillo verdoso y mide aproximadamente 2 cm de longitud; mientras que el sépalo interior es más pequeño y de color rojo. Además, la flor presenta cuatro pétalos que miden de 2 a 5 cm de longitud, de color amarillo verdoso con bordes predominantemente rojos.



Figura 1.

Figura 1. Hojas, flor y fruto del mangostán. El árbol del mangostán, posee un follaje muy denso, de color verde, las flores se sostienen de las ramas mediante pedicelos y tienen cuatro pétalos, de la cual surge el fruto. Su fruto posee una corteza de color púrpura rojizo cuando madura, y la porción comestible consta de gajos blancos de sabor dulce y cítrico.

De los óvulos de esta flor nace el mangostán, una fruta redonda envuelta en un pericarpio grueso, duro y de color rojo intenso que encierra la parte comestible de la fruta, la cual consta de 3 a 8 gajos blancos de sabor dulce y exquisito, lo que le ha dado el título de “la reina de las frutas”⁽²⁵⁾.

Origen, distribución geográfica y producción del mangostán

El mangostán es un árbol nativo del sudeste asiático, ampliamente cultivado en Malasia, Indonesia, Tailandia, Filipinas y algunas regiones de la India y Sri Lanka. Además, ha sido introducido en regiones tropicales de Australia, África y América. En el continente americano se cultiva en algunas regiones de Brasil, Honduras, Ecuador, República Dominicana, Nicaragua, Guatemala, Jamaica, Panamá, Cuba, Estado Unidos, Puerto Rico, y México⁽²⁶⁾. En México, los estados de Chiapas y Veracruz son los principales productores de mangostán^(27; 28), ya que el árbol requiere temperaturas de entre 25° y 35° C y una humedad relativa de 80% para su desarrollo⁽²⁵⁾.

El árbol del mangostán comienza a producir frutos cuando tiene entre 5 y 9 años, generando de 200 a 300 frutos por árbol. Un árbol maduro puede llegar a producir aproximadamente 500 frutos. Esta producción aumenta hasta alcanzar entre 1000 y 2000 frutos cuando el árbol cumple 30 años, momento en el cual su productividad disminuye gradualmente; sin embargo, el árbol sigue dando frutos hasta los 100 años⁽²⁹⁾.

El mangostán, del campo a tu mesa

El fruto del mangostán puede consumirse de manera directa o a través de diversas preparaciones, incluyendo jugos, mermeladas, ensaladas, batidos e infusiones. La popularidad

del mangostán radica en los beneficios saludables que proporciona, ya que es una fuente abundante de nutrientes⁽²⁶⁾ y compuestos bioactivos⁽³⁰⁾, como se muestra en la figura 2.

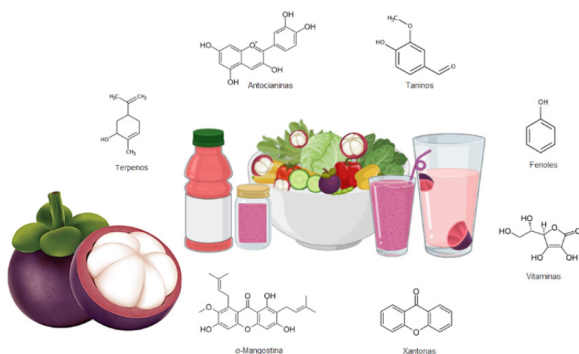


Figura 2. Composición nutricional del mangostán y sus diversas formas de consumo. El mangostán es una fuente rica en nutrientes y contiene compuestos bioactivos como xantonas, terpenos, antocianinas, taninos, fenoles y vitaminas. Su consumo puede ser directo o puede incorporarse en una variedad de preparaciones, incluyendo jugos, mermeladas, ensaladas, batidos, infusiones, jarabes, y cocteles (imagen creada parcialmente en BioRender).

Una porción de 1 taza de mangostán (196 gramos) contiene los siguientes nutrientes: agua (159 g), calorías (143 kcal), proteínas (0.804 g), lípidos totales (1.14 g), carbohidratos (35.1 g), fibra (3.53 g), calcio (23.5 mg), hierro (0.588 mg), magnesio (25.5 mg), fósforo (15.7 mg) potasio (94.1 mg), sodio (13.7 mg), zinc (0.412 mg), cobre (0.135 mg), manganeso (0.2 mg), vitamina C (5.68 mg), vitamina B1 o tiamina (0.106 mg), vitamina B2 o riboflavina (0.106 mg), vitamina B3 o niacina (0.561 mg), vitamina B5 ó ácido pantoténico (0.063 mg), vitamina B6 o piridoxina (0.035 mg), vitamina B9 o folato (60.8 μ g), vitamina A (3.92 μ g), β -caroteno (31.4 μ g), y α -caroteno (1.96 μ g)⁽³¹⁾.

Dentro de los nutrientes encontrados en el mangostán destacan vitaminas (A, B1, B2, B3, B5, B6, B9 y C), minerales (calcio, hierro, magnesio, fósforo, potasio, sodio, zinc, cobre, manganeso) y fibra. Las principales vitaminas de esta fruta son las de los complejos B, fundamentales para numerosos procesos metabólicos y regulatorios,

actúan como cofactores para cientos de enzimas que desempeñan funciones cruciales en el metabolismo energético, así como en la síntesis de ADN y proteínas. Además, también se ha relacionado a las vitaminas del complejo B con la regulación de las células del sistema inmunológico, y existe evidencia que sugiere su papel protector en varios tipos de cáncer⁽³²⁾. Es importante señalar que el mangostán aporta casi todas las vitaminas del complejo B, con excepción de la vitamina B7 y la vitamina B12. La ingesta diaria recomendada de vitaminas del complejo B para mujeres y hombres de 19 a 70 años es la siguiente: vitamina B1 (1.1 mg / 1.2 mg), vitamina B2 (1.1 mg / 1.3 mg), vitamina B3 (14 mg / 16 mg), vitamina B5 (5 mg / 5mg), vitamina B6 (1.3 mg / 1.3 mg), vitamina B7 (30 μ g / 30 μ g), vitamina B9 (400 μ g / 400 μ g) y vitamina B12 (2.4 μ g / 2.4 μ g)^(33; 34). Por lo tanto, el consumo de una taza de mangostán aporta entre el 2% y el 15% de la ingesta diaria recomendada de estas vitaminas. Por otro lado, los minerales presentes en el mangostán contribuyen significativamente a la mineralización ósea, la contracción muscular, la coagulación y la regulación de la presión arterial, además de mantener el metabolismo celular, el equilibrio hídrico y la transmisión de impulsos nerviosos⁽³⁵⁾. La fibra, por su parte, es fundamental para la salud, ya que su consumo se asocia con un menor riesgo de desarrollar enfermedades gastrointestinales, actúa como prebiótico, promoviendo la diversidad y el crecimiento equilibrado de bacterias beneficiosas en la microbiota intestinal, además de regular la producción de sus metabolitos^(36; 37).

Dentro de los principales compuestos bioactivos del mangostán se encuentran las xantonas, terpenos, antocianinas y taninos. Estos compuestos poseen una notable capacidad antioxidante, lo que contribuye a la disminución de las especies reactivas de oxígeno (ROS), de nitrógeno (RNS) y de los marcadores de estrés oxidativo, protegen las estructuras celulares del daño oxidativo, e inhiben la activación de diversos carcinógenos, creando un entorno celular menos propenso a la progresión tumoral^(18; 30; 37; 38). Los terpenos también tienen efectos antiproliferativos y antiinflamatorios, previenen la metástasis y promueven la apoptosis⁽³⁹⁾. Las antocianinas

inducen la apoptosis, inhiben la proliferación celular, la metástasis la invasión y la angiogénesis⁽³⁸⁾. Los taninos poseen un potencial prometedor tanto en la quimioprevención como en el tratamiento del cáncer, actúan sobre múltiples vías celulares y moléculas cruciales en el desarrollo del cáncer⁽⁴⁰⁾. Las xantonas per se, exhiben múltiples efectos biológicos en la promoción de la salud. Con base en lo anterior, el mangostán ha sido usado en la medicina tradicional durante cientos de años.

Usos del mangostán en la medicina tradicional

El mangostán se utiliza ampliamente en la medicina tradicional, donde diversas partes del árbol, como las hojas, la corteza, las raíces, las semillas, y el pericarpio, se emplean en diferentes formas, como polvos, ungüentos, tinturas e infusiones, para tratar enfermedades que afectan la piel, el sistema respiratorio, el sistema genitourinario y el tracto gastrointestinal^(26; 41). Además de estas aplicaciones tradicionales, el mangostán también se ha incorporado a una gama de suplementos formulados como cápsulas, píldoras y bebidas funcionales⁽⁴²⁾.

Las principales actividades biológicas del mangostán se han atribuido a las xantonas, las cuales han despertado interés en la comunidad científica.

LA α -MANGOSTINA (AM), FITONUTRIENTE DEL MANGOSTÁN

La AM, es la xantona más prevalente que se obtiene del pericarpio del mangostán. Este componente es altamente relevante debido a su importancia en el ámbito nutricional y de salud pública.

La AM, potencial agente antineoplásico en cáncer de mama

Diversas investigaciones han demostrado que la AM posee efectos quimio preventivos y quimioterapéuticos en diferentes neoplasias, como el cáncer colorrectal, el cáncer de próstata y el cáncer de mama⁽²³⁾.

Además, esta xantona posee un amplio espectro de efectos anticancerígenos que incluyen la promoción de la apoptosis, la inhibición de la proliferación celular, la inhibición de la metástasis y la angiogénesis, así como la inducción de la citodiferenciación⁽⁴³⁻⁴⁵⁾. Estos mecanismos han sido estudiados ampliamente en el cáncer de mama, algunos de los cuales se detallan en la Tabla 2.

Tabla 2. Efectos antineoplásicos de la AM en el cáncer de mama			
Línea celular o modelo murino	Efecto	Mecanismo	Ref.
MDA-MB-231	Promoción de la apoptosis, inhibición de la migración e invasión celular.	Control de la vía PI3K/AKT, por degradación de RXR α / RXR α truncado. Se promueve la muerte celular por incremento en la expresión de BAX y la caspasa 3. Arresto celular en la fase G1.	(46)
MBCDF-D5, HCC-1806, MBCDF, SUM-229PE y T-47D	Inhibición de la proliferación celular e inducción de la apoptosis.	Inhibición concentración-dependiente de la proliferación y muerte celular en cáncer de mama.	(47)
MCF-7 y T-47D	Inhibición de la proliferación celular de manera dependiente de la concentración.	Inhibición de la expresión de los genes KCNH1, CCND1 y BIRC5, que son marcadores de: oncogénesis, progresión del ciclo celular e inhibición de la muerte celular, respectivamente.	(48)

Tabla 2. Efectos antineoplásicos de la AM en el cáncer de mama

Línea celular o modelo murino	Efecto	Mecanismo	Ref.
4T1	Inducción de la apoptosis	Reducción de la actividad de la catalasa, promueve daño oxidativo y disfunción mitocondrial por aumento de las especies reactivas de oxígeno y disminución de la respiración basal y OXPHOS.	(49)
BJMC-3879luc2	Promoción de la apoptosis en los tumores mamarios e inhibición de la proliferación celular.	Arresto del ciclo celular en la fase G1, disminución del número de células en la fase S e incremento de las caspasas-3 y -9 activas.	(50)
SKBR3	Efecto antiproliferativo, potente efecto antioxidante e inducción de la apoptosis.	El extracto metanólico del pericarpio del mangostán, que en su mayoría contiene AM, conllevó a una inhibición de la viabilidad celular y promoción de la apoptosis, pycnosis, fragmentación del ADN e inhibición de la producción de ROS.	(51)
Dónde: vía fosfatidilinositol-3-cinasa (PI3K/AKT), receptor X de retinoides alfa (RXR α), proteína X asociada a Bcl-2 (BAX), gen que codifica al miembro 1 de la subfamilia H del canal dependiente de voltaje de potasio (KCNH1), gen que codifica la proteína Ciclina D1 (CCND1), gen que codifica a la proteína survivina, denominado inhibidor baculoviral de la apoptosis que contiene repeticiones 5 (BIRC5), sistema de fosforilación oxidativa (OXPHOS), especies reactivas de oxígeno (ROS).			

En particular, nuestro grupo de investigación y otros grupos han evaluado el efecto de la AM tanto por sí sola como en combinación con agentes terapéuticos convencionales para el tratamiento del cáncer de mama, cuyos hallazgos se describen a continuación.

Relevancia de la combinación de la AM con la terapia convencional para el tratamiento del cáncer de mama

Nuestro grupo de trabajo determinó en estudios *in vitro* que la AM inhibe de manera significativa y dependiente de la concentración la proliferación de diferentes líneas celulares representativas de los fenotipos principales de cáncer de mama, luminal, HER2 y TN, sugiriendo que el efecto de la xantona es independiente del perfil de expresión molecular de biomarcadores del cáncer de mama⁽⁴⁷⁾. Además, determinamos que la interacción farmacológica de la AM con el agente quimioterapéutico 5-fluorouracilo es sinérgica en términos de inhibición de la proliferación celular y promoción de la apoptosis, lo que permitió disminuir la concentración del agente citotóxico, manteniendo su eficacia terapéutica⁽⁴⁷⁾.

En este mismo sentido, la combinación de AM con tamoxifeno en líneas celulares de cáncer de mama RE positivo promueve un efecto antiproliferativo sinérgico y favorece la reducción de la dosis de ambos compuestos. Además, inhibe en mayor medida la expresión de genes relacionados con procesos clave en la oncogénesis, progresión del ciclo celular y la apoptosis. Estos genes son: KCNH1 (miembro 1 de

la subfamilia H del canal de potasio sensible a voltaje, que codifica para el canal de potasio oncogénico éter à-go-go tipo 1, EAG1), ciclina D1 (CCND1, que codifica para la proteína CYC D1) y el gen Baculoviral IAP Repeat Containing (BIRC5, que codifica para la proteína survivina). Interesantemente, en células endometriales, la AM disminuyó la expresión génica del marcador de proliferación MKI67 (que codifica para la proteína KI-67) y revirtió el incremento de la expresión de CCND1 inducida por tamoxifeno, protegiendo de esta manera contra los efectos secundarios del tamoxifeno en endometrio⁽⁴⁸⁾. Actualmente, nuestro grupo de investigación se encuentra estudiando el efecto de la AM como tratamiento conjunto con el Lapatinib, en el cáncer de mama fenotipo HER2 enriquecido. En la figura 3 se esquematizan los mecanismos de acción antineoplásicos de la AM per se y en combinación con 5-fluorouracilo o tamoxifeno en células de cáncer de mama.

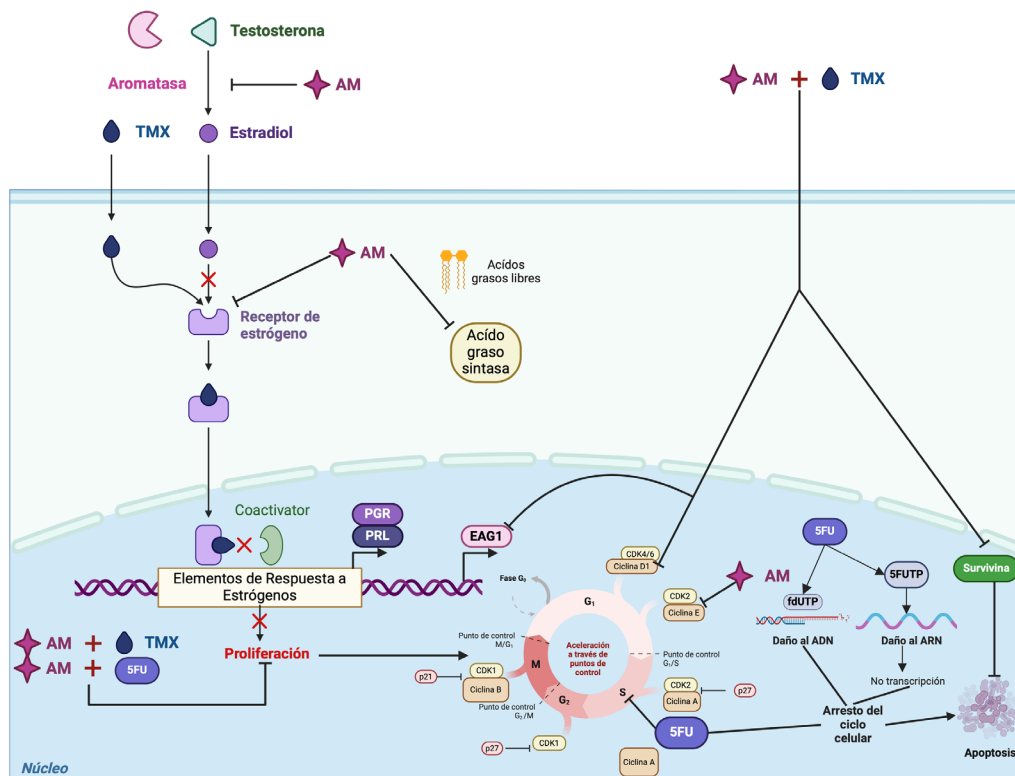


Figura 3. Efectos antineoplásicos de la AM per se y en combinación con la terapia convencional en el cáncer de mama. La α -mangostina (AM) inhibe: a) la actividad de la enzima aromatasa⁽⁵²⁾; b) la expresión del receptor de estrógenos (RE)⁽⁵³⁾; c) la expresión y actividad de la enzima ácido graso sintasa, necesaria para la proliferación celular⁽⁵⁴⁾; d) las cinasas-dependientes de ciclinas (CDK, de sus siglas en inglés), involucradas en la progresión del ciclo celular^(55; 56) y e) las ADN topoisomerasa I y II⁽⁵⁷⁾. Por otro lado, el 5-fluorouracilo (5-FU) actúa como falso sustrato en el proceso de síntesis de nucleótidos pirimidínicos, generando ácidos nucleicos inestables cuando se incorpora al ARN o ADN, lo que finalmente conduce a la muerte celular. La combinación de AM con 5-FU en células de cáncer de mama conlleva a un efecto antiproliferativo sinérgico e induce mayor muerte celular en comparación al efecto de cada fármaco por sí solo⁽⁴⁷⁾. Por otra parte, el tamoxifeno (TMX) compite con el estradiol para unirse al RE, su unión al receptor induce cambios conformacionales en este, su dimerización y translocación al núcleo, donde el complejo se une a elementos de respuesta a estrógenos (ERE), impide la unión de coactivadores y la transcripción de genes blanco involucrados en la proliferación celular⁽⁹⁾. La combinación de 4-hidroxi-tamoxifeno con AM en células de cáncer de mama receptor de estrógenos positivas (RE+), disminuye la expresión de genes involucrados en la progresión del ciclo celular, oncogenesis e inhibición de la apoptosis, como son el gen que codifica para ciclina D1 (CCND1), el gen que codifica para el canal de potasio sensible a voltaje éter à-go-go (KCNH1) y el que codifica para la proteína survivina (BIRC5), respectivamente. De

igual manera, la AM ya sea sola o en combinación con el TMX disminuye la expresión de genes regulados por estrógenos, como son el gen que codifica para la prolactina (PRL) y el que codifica para progesterona (PGR) ⁽⁴⁸⁾ (imagen creada parcialmente en BioRender).

Así mismo, otros estudios han evidenciado que la AM puede influir en la eficacia de los fármacos utilizados contra el cáncer de mama. En las células MCF-7, el extracto etanólico del mangostán, que contiene un alto porcentaje de AM, combinado con doxorrubicina, incrementa la actividad citotóxica del agente quimioterapéutico, induce apoptosis e inhibe la expresión de la glicoproteína P ⁽⁵⁸⁾. Adicionalmente, la combinación de AM y doxorrubicina tiene un efecto citotóxico significativo en esferoides formados por células MCF-7, cuyos resultados sugieren que esta combinación podría ser efectiva para reducir la troncalidad celular ⁽⁵⁹⁾.

Por otra parte, la AM ha demostrado tener propiedades cardioprotectoras ^(60; 61), hepatoprotectoras ⁽⁶²⁾, y neuroprotectoras ^(63; 64), lo que podría ayudar a mitigar algunos de los efectos adversos de los tratamientos convencionales para el cáncer de mama.

En suma, esta revisión ha resaltado el potencial de la AM como agente anticancerígeno, evidenciado por su capacidad para inducir apoptosis, inhibir la proliferación celular y suprimir la metástasis en diversos modelos experimentales. Además, la AM ha mostrado efectos sinérgicos cuando se combina con tratamientos convencionales, lo que sugiere su posible uso como complemento en terapias existentes. La importancia de esta revisión radica en la consolidación de la evidencia científica disponible, subrayando la necesidad de continuar investigando este compuesto para desarrollar nuevas estrategias terapéuticas que mejoren el pronóstico y la calidad de vida de los pacientes con cáncer de mama.

Conclusiones:

La AM proporciona beneficios significativos para la salud al inhibir la proliferación de células cancerosas, inducir la muerte de células neoplásicas y suprimir la expresión de oncogenes. Adicionalmente desempeña un papel terapéutico significativo cuando se combina con fármacos quimioterapéuticos y terapias hormonales en el tratamiento del cáncer de mama. Esta combinación permite reducir las dosis de los fármacos sin disminuir su eficacia, lo que reduce los efectos secundarios indeseados. Además, la AM ha demostrado propiedades cardioprotectoras, hepatoprotectoras, y neuroprotectoras, lo que podría ayudar a mitigar los efectos adversos de los tratamientos convencionales para el cáncer de mama. Por lo tanto, la inclusión de la AM como terapia coadyuvante en el tratamiento del cáncer de mama no solo tiene el potencial de mejorar los resultados terapéuticos, sino que también puede reducir los efectos secundarios adversos de los tratamientos convencionales, mejorando así la calidad de vida de las pacientes. Finalmente, se sugiere incluir la fruta del mangostán en la dieta para aprovechar sus efectos benéficos y contribuir así al estado de salud.

Financiamiento:

No aplica.

Agradecimientos

Este artículo de revisión se elaboró como parte de las actividades de las prácticas profesionales en el área de investigación de D. A.-M. estudiante de la Licenciatura en Nutriología en la Facultad de Estudios Superiores Zaragoza de la Universidad Nacional Autónoma de México y recibe una beca del Consejo Nacional de Humanidades, Ciencias y Tecnología (CONAHCYT) como Ayudante de Investigador, con número de CVU 1300667.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Contribuciones de los autores

Daniela Amador Martínez escribió el manuscrito original. La **Dra. Lorenza Díaz Nieto** revisó el manuscrito original y diseñó la figura 1, el **L.B.M. Rafael Vargas Castro** y la **L.N. Samantha Viviana Bernadez Vallejo**, revisaron el manuscrito original y contribuyeron en el diseño de las figuras 2 y 3, respectivamente. La **Dra. Rocío García Becerra** y el **Dr. Euclides Avila Chávez** revisaron el manuscrito original. La **Dra. Janice García Quiroz** contribuyó en la escritura, edición, y revisión del manuscrito original, conceptualización y supervisión.

Referencias

1. IARC. 2022. GLOBOCAN 2022. <http://gco.iarc.fr>.
2. Lehmann BD, Jovanovic B, Chen X, Estrada MV, Johnson KN, et al. 2016. Refinement of Triple-Negative Breast Cancer Molecular Subtypes: Implications for Neoadjuvant Chemotherapy Selection. *PloS one* 11:e0157368.
3. Barzaman K, Karami J, Zarei Z, Hosseinzadeh A, Kazemi MH, et al. 2020. Breast cancer: Biology, biomarkers, and treatments. *International immunopharmacology* 84:106535.
4. Pavithra V, Sundaram S, B A. 2023. Overview of Immunohistochemistry in Breast Lesions. In *Holistic Approach to Breast Disease*, ed. B Dev, LD Joseph, pp. 171–8. Singapore: Singer.
5. Alcaide Lucena M, Rodríguez González CJ, De Reyes Lartategui S, Gallart Aragón T, Sánchez Barrón MT, et al. 2021. Clasificación actual del cáncer de mama. Implicación en el tratamiento y pronóstico de la enfermedad. *Cir Andal* 32:155-9.
6. Hagemann IS. 2016. Molecular Testing in Breast Cancer: A Guide to Current Practices. *Archives of pathology & laboratory medicine* 140:815-24.
7. Johnson KS, Conant EF, Soo MS. 2021. Molecular Subtypes of Breast Cancer: A Review for Breast Radiologists. *J Breast Imaging* 3:12-24.
8. Bernet L, Fernández P, Hardisson D, Chic N, Pascual T. 2022. Firmas génicas en el cáncer de mama. *Senología y Patología Mamaria* 35:20.
9. Vargas-Castro R, García-Becerra R, Ordaz-Rosado D, Díaz L, Bernadez-Vallejo SV, et al. 2024. La alfa-mangostina como potencial coadyuvante en la terapia contra el cáncer de mama receptor de estrógenos positivo. *Boletín Científico de la Asociación Mexicana de Nutriología A.C.* Abril 2024:1-56.
10. Reinert T, Barrios CH. 2016. Definition of First-Line Endocrine Therapy for Hormone Receptor-Positive Advanced Breast Cancer. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 34:1959-60.
11. NIH. 2024. Breast Cancer Treatment (PDQ)-NCBI. <https://www.cancer.gov/types/breast/hp/breast-treatment-pdq>.
12. Jassem J, Pienkowski T, Pluzanska A, Jelic S, Gorbunova V, et al. 2001. Doxorubicin and paclitaxel versus fluorouracil, doxorubicin, and cyclophosphamide as first-line therapy for women with metastatic breast cancer: final results of a randomized phase III multicenter trial. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 19:1707-15.
13. Wankhade D, Gharde P, Dutta S. 2023. The Current Role of Neoadjuvant Chemotherapy in the Management of HER2-Positive, Triple-Negative, and Micropapillary Breast Cancer: A Narrative Review. *Cureus* 15:e49742.
14. Perez EA. 2005. TAC--a new standard in adjuvant therapy for breast cancer? *The New England journal of medicine* 352:2346-8.
15. Bardia A, Hurvitz SA, Tolaney SM, Loirat D, Punie K, et al. 2021. Sacituzumab Govitecan in Metastatic Triple-Negative Breast Cancer. *The New England journal of medicine* 384:1529-41.
16. SEOM. 2019. Toxicidad de los tratamientos oncológicos. <https://seom.org/guia-actualizada-de-tratamientos/toxicidad-de-los-tratamientos-oncologicos>.
17. Kinnel B, Singh SK, Oprea-Ilie G, Singh R. 2023. Targeted Therapy and Mechanisms of Drug Resistance in Breast Cancer. *Cancers (Basel)* 15.
18. Buja A, Pierbon M, Lago L, Grotto G, Baldo V. 2020. Breast Cancer Primary Prevention and Diet: An Umbrella Review. *International journal of environmental research and public health* 17.
19. Katsura C, Ogunmwonyi I, Kankam HK, Saha S. 2022. Breast cancer: presentation, investigation and management. *British journal of hospital medicine* 83:1-7.
20. Jung HA, Su BN, Keller WJ, Mehta RG, Kinghorn AD. 2006. Antioxidant xanones from the pericarp of *Garcinia mangostana* (Mangosteen). *Journal of agricultural and food chemistry* 54:2077-82.

21. Ansori ANM, Murtadlo AAA, Kharisma VD, Muchtaromah B, Tamam MB, et al. 2024. Alpha-Mangostin as an Antiviral Candidate: A Mini Review. *Journal of Medicinal and Chemical Sciences* 7:12.
22. Gutierrez-Orozco F, Chitchumroonchokchai C, Lesinski GB, Suksamrarn S, Failla ML. 2013. alpha-Mangostin: anti-inflammatory activity and metabolism by human cells. *Journal of agricultural and food chemistry* 61:3891-900.
23. Zhang KJ, Gu QL, Yang K, Ming XJ, Wang JX. 2017. Anticarcinogenic Effects of alpha-Mangostin: A Review. *Planta medica* 83:188-202.
24. ITIS. 2024. *Garcinia Mangostana* L. https://www.itis.gov/servlet/SingleRpt/SingleRpt?search_topic=TSN&search_value=21484#null.
25. Osman MB, Milan AR. 2006. *Mangosteen-Garcinia Mangostana* L. ed. JT Williams, RW Smith, N Haq, Z Dunsiger, pp. 1-170. Southampton, UK: Southampton Centre for Underutilised Crops, University of Southampton.
26. Ansori ANM, Fadholly A, Hayaza S, Susilo RJK, Inayatillah B, et al. 2019. A Review on Medicinal Properties of Mangosteen (*Garcinia mangostana* L.). *Research J. Pharm. and Tech* 13:9.
27. FIRCO. 2017. Mangostán, fruto exótico con beneficios para la salud. <https://www.gob.mx/firco/articulos/mangostan-fruto-exotico-con-beneficios-para-la-salud?idiom=es#:~:text=En%20M%20C3%A9xico%20son%20pocas%20las,las%20primeras%20hect%C3%A1reas%20de%20producci%C3%B3n>.
28. Díaz-Fuentes VH, Ruíz-Cruz PA, Nájera-Domínguez W, Iracheta-Donjuán L, Gálvez-Marroquín LA. 2019. Comportamiento productivo inicial del mangostán (*Garcinia mangostana* L.) en el Soconusco, Chiapas, México. *Agroproductividad* 12:17-22.
29. Nicaragua Gd. Cultivo de Frutas Nativas y no Tradicionales de Nicaragua. In *Cultivo de Mangostán*, ed. CyA Ministerio de Economía Familiar Comunitaria, pp. 150-65.
30. Navarro-González I, Codina Díaz E, Periago MJ. 2015. Propiedades beneficiosas para la salud del Mangostán. *Rev Esp Nutr Comunitaria* 21:29-37.
31. USDA. 2019. Mangosteen, canned, syrup pack. <https://fdc.nal.usda.gov/fdc-app.html#/food-details/169090/nutrients>.
32. Peterson CT, Rodionov DA, Osterman AL, Peterson SN. 2020. B Vitamins and Their Role in Immune Regulation and Cancer. *Nutrients* 12.
33. MSD. 2024. Ingestión diaria recomendada de vitaminas. <https://www.msdmanuals.com/es-mx/professional/multimedia/table/ingesti%C3%B3n-diaria-recomendada-de-vitaminas>.
34. Berry J. 2021. Beneficios y usos de las vitaminas del complejo B. <https://www.medicalnewstoday.com/articles/es/complejo-de-vitamina-b>.
35. Stathopoulou MG, Kanoni S, Papanikolaou G, Antonopoulou S, Nomikos T, Dedoussis G. 2012. Mineral intake. *Progress in molecular biology and translational science* 108:201-36.
36. Gill SK, Rossi M, Bajka B, Whelan K. 2021. Dietary fibre in gastrointestinal health and disease. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 18:101-16.
37. Jaguey-Hernández Y, López-Raesfeld PN, González Olivares LG, Contreras-López E, Castañeda-Ovando A. 2024. Evaluación del mangostán como ingrediente para desarrollar un polvo base para preparar bebidas con potencial antioxidante. *Pädi Boletín Científico de Ciencias Básicas e Ingenierías del ICBI* 12:92-7.
38. Lin BW, Gong CC, Song HF, Cui YY. 2017. Effects of anthocyanins on the prevention and treatment of cancer. *British journal of pharmacology* 174:1226-43.
39. Yoon YE, Jung YJ, Lee SJ. 2024. The Anticancer Activities of Natural Terpenoids That Inhibit Both Melanoma and Non-Melanoma Skin Cancers. *International journal of molecular sciences* 25.
40. Kleszcz R, Majchrzak-Celinska A, Baer-Dubowska W. 2023. Tannins in cancer prevention and therapy. *British journal of pharmacology*.
41. Nauman MC, Johnson JJ. 2022. The purple mangosteen (*Garcinia mangostana*): Defining the anticancer potential of selected xanthones. *Pharmacological research* 175:106032.

42. Wittenauer J, Falk S, Schweiggert-Weisz U, Carle R. 2012. Characterisation and quantification of xanthenes from the aril and pericarp of mangosteens (*Garcinia mangostana* L.) and a mangosteen containing functional beverage by HPLC–DAD–MSn. *Food Chemistry* 134:445-52.
43. Ibrahim MYH, N.M.; Mariod, A. A.; Mohan, S.; Abdulla, A.; Abdelwahab, S. I.; Arbab, I. A. 2016. α -Mangostin from *Garcinia mangostana* Linn: An updated review of its pharmacological properties. *Arabian Journal of Chemistry* 9:317-29.
44. Ovalle-Magallanes B, Eugenio-Perez D, Pedraza-Chaverri J. 2017. Medicinal properties of mangosteen (*Garcinia mangostana* L.): A comprehensive update. *Food and chemical toxicology : an international journal published for the British Industrial Biological Research Association* 109:102-22.
45. Shan T, Ma Q, Guo K, Liu J, Li W, et al. 2011. Xanthenes from mangosteen extracts as natural chemopreventive agents: potential anticancer drugs. *Current molecular medicine* 11:666-77.
46. Zhu X, Li J, Ning H, Yuan Z, Zhong Y, et al. 2021. α -Mangostin Induces Apoptosis and Inhibits Metastasis of Breast Cancer Cells via Regulating RXR α -AKT Signaling Pathway. *Front Pharmacol* 12:739658.
47. Lara-Sotelo GD, N.; García-Becerra, R.; Avila, E.; Prado-Garcia, H.; Morales-Guadarrama G.; Ibarra-Sánchez, M.J.; Esparza-López, J.; Larrea, F.; García-Quiroz, J. 2021. -Mangostin Synergizes the Antineoplastic Effects of 5-Fluorouracil Allowing a Significant Dose Reduction in Breast Cancer Cells. *Processes* 9:12.
48. Vargas-Castro R, Garcia-Becerra R, Diaz L, Avila E, Ordaz-Rosado D, et al. 2023. Enhancing Tamoxifen Therapy with α -Mangostin: Synergistic Antiproliferative Effects on Breast Cancer Cells and Potential Reduced Endometrial Impact. *Pharmaceuticals* 16.
49. Cruz-Gregorio A, Aranda-Rivera AK, Aparicio-Trejo OE, Medina-Campos ON, Sciutto E, et al. 2023. α -Mangostin induces oxidative damage, mitochondrial dysfunction, and apoptosis in a triple-negative breast cancer model. *Phytotherapy research : PTR* 37:3394-407.
50. Shibata MA, Iinuma M, Morimoto J, Kurose H, Akamatsu K, et al. 2011. 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* 9:69.
51. Moongkarndi P, Kosem N, Kaslungka S, Luanratana O, Pongpan N, Neungton N. 2004. Antiproliferation, antioxidation and induction of apoptosis by *Garcinia mangostana* (mangosteen) on SKBR3 human breast cancer cell line. *Journal of ethnopharmacology* 90:161-6.
52. Balunas MJ, Su B, Brueggemeier RW, Kinghorn AD. 2008. Xanthenes from the botanical dietary supplement mangosteen (*Garcinia mangostana*) with aromatase inhibitory activity. *Journal of natural products* 71:1161-6.
53. Won YS, Lee JH, Kwon SJ, Kim JY, Park KH, et al. 2014. α -Mangostin-induced apoptosis is mediated by estrogen receptor α in human breast cancer cells. *Food and chemical toxicology : an international journal published for the British Industrial Biological Research Association* 66:158-65.
54. Li P, Tian W, Ma X. 2014. α -mangostin inhibits intracellular fatty acid synthase and induces apoptosis in breast cancer cells. *Molecular cancer* 13:138.
55. Nauman MC, Tocmo R, Vemu B, Veenstra JP, Johnson JJ. 2020. Inhibition of CDK2/CyclinE1 by xanthenes from the mangosteen (*Garcinia mangostana*): a structure-activity relationship study. *Natural product research*:1-5.
56. Vemu B, Nauman MC, Veenstra JP, Johnson JJ. 2019. Structure activity relationship of xanthenes for inhibition of Cyclin Dependent Kinase 4 from mangosteen (*Garcinia mangostana* L.). *Int J Nutr* 4:38-45.
57. Mizushima Y, Kuriyama I, Nakahara T, Kawashima Y, Yoshida H. 2013. Inhibitory effects of α -mangostin on mammalian DNA polymerase, topoisomerase, and human cancer cell proliferation. *Food and chemical toxicology : an international journal published for the British Industrial Biological Research Association* 59:793-800.

58. Laksmiani NPL. 2019. Ethanolic extract of mangosteen (*Garcinia mangostana*) pericarp as sensitivity enhancer of doxorubicin on MCF-7 cells by inhibiting P-glycoprotein. *Nusantara Biosci* 11.
59. Bissoli I, Muscari C. 2020. Doxorubicin and alpha-Mangostin oppositely affect luminal breast cancer cell stemness evaluated by a new retinaldehyde-dependent ALDH assay in MCF-7 tumor spheroids. *Biomedicine & pharmacotherapy = Biomedecine & pharmacotherapie* 124:109927.
60. Eisvand F, Imenshahidi M, Ghasemzadeh Rahbardar M, Tabatabaei Yazdi SA, Rameshrad M, et al. 2022. Cardioprotective effects of alpha-mangostin on doxorubicin-induced cardiotoxicity in rats. *Phytotherapy research : PTR* 36:506-24.
61. Sampath PD, Kannan V. 2009. Mitigation of mitochondrial dysfunction and regulation of eNOS expression during experimental myocardial necrosis by alpha-mangostin, a xanthonic derivative from *Garcinia mangostana*. *Drug Chem Toxicol* 32:344-52.
62. Fu T, Li H, Zhao Y, Cai E, Zhu H, et al. 2018. Hepatoprotective effect of alpha-mangostin against lipopolysaccharide/d-galactosamine-induced acute liver failure in mice. *Biomedicine & pharmacotherapy = Biomedecine & pharmacotherapie* 106:896-901.
63. Oh Y, Do HTT, Kim S, Kim YM, Chin YW, Cho J. 2020. Memory-Enhancing Effects of Mangosteen Pericarp Water Extract through Antioxidative Neuroprotection and Anti-Apoptotic Action. *Antioxidants* 10.
64. Tiwari A, Khera R, Rahi S, Mehan S, Makeen HA, et al. 2021. Neuroprotective Effect of alpha-Mangostin in the Ameliorating Propionic Acid-Induced Experimental Model of Autism in Wistar Rats. *Brain sciences* 11.