

[ARTIKEL REVIEW]

EFFECTIVITY OF XANTHONES IN MANGOSTEEN'S PERICARP TO INHIBITING FORMATION OF CANCER CELLS

Novita Dwiswara Putri
Faculty of Medicine, Lampung University

Abstract

Indonesia has abundant biodiversity, including a medicinal plants. One of the medicinal plants is a Mangosteen (*G. Mangostana L.*) especially the pericarps. The pericarps of mangosteen produce xanthone whose levels can reach 123,97 mg/mls. In some studies it is known that xanthone had anti-oxidant and anti-cancer activity by preventing free radical and damage cells. Based on research reported that xanthone can inhibiting cancer cell growth and has an effect on proliferation of lymphocytes human in vitro. A potential anti-proliferation activity of 4 derivative xanthoness (α -mangostin, β -mangostin, γ -mangostin, and methoxy- β -mangostin) derived from pericarps of Mangosteen. The potential of chemopreventive and chemotherapeutic properties of xanthoness have been extensively investigated due to their inhibitory effect on every step in the process of carcinogenesis. These compounds are able to inhibit several molecular targets in the tumor cells, including kinases, cyclooxygenases, ribonucleotide reductase, and DNA polymerases.

Keywords: anti-cancer, mangosteen's pericarp, xanthone

Abstrak

Indonesia memiliki keanekaragaman hayati yang berlimpah, termasuk tanaman obat. Salah satunya adalah buah manggis (*G. mangostana L.*) terutama pemanfaatan pada kulitnya. Kulit buah manggis dapat menghasilkan senyawa xanton yang kadarnya dapat mencapai 123,97 mg/ml. Dalam beberapa penelitian diketahui bahwa senyawa xanton mempunyai aktivitas anti-oksidan dan anti-kanker dengan menangkal radikal bebas dan mencegah kerusakan sel. Berdasarkan hasil penelitian dilaporkan bahwa xanton dapat menghambat pertumbuhan sel kanker dan memiliki potensi aktivitas anti-proliferasi dari 4 turunan xanton (α -mangostin, β -mangostin, γ -mangostin, dan methoxy- β -mangostin) yang berasal dari kulit buah manggis. Sifat kemopreventif dan kemoterapi xanton telah banyak diteliti, salah satunya efek sebagai penghambat proses karsinogenesis. Senyawa ini mampu menghambat beberapa target molekul yang terdapat didalam sel-sel tumor termasuk kinase, siklooksigenase, ribonukleotida, reduktase dan DNA polymerase.

Kata kunci: anti-kanker, kulit buah manggis, xanton

Korespondensi: Novita Dwiswara Putri | novitadwiswaraputri@gmail.com

Pendahuluan

Kanker merupakan salah satu penyebab kematian yang cukup tinggi di negara-negara maju maupun negara-negara berkembang. Penyakit kanker telah mengalami peningkatan kejadian dengan cepat dan berdampak pula pada peningkatan angka kematian dan kecacatan. Kanker merupakan salah satu penyakit degeneratif yang ditakuti karena insidennya terus meningkat.¹

Badan Kesehatan Dunia (WHO) menyebutkan bahwa setiap tahun timbul lebih dari 10 juta kasus penderita baru kanker dengan prediksi peningkatan setiap tahun kurang lebih 20%. Jumlah penderita baru penyakit kanker tahun 2020 diperkirakan meningkat hampir 20 juta penderita, 84 juta orang diantaranya akan meninggal pada sepuluh tahun ke depan bila tidak dilakukan usaha pengobatan yang memadai.¹



Pengobatan kanker secara medis yang selama ini dilakukan adalah melalui pembedahan (operasi), penyinaran (radiasi) dan terapi kimia (kemoterapi). Namun pengobatan tersebut juga tidak sepenuhnya dapat mengobati penyakit kanker. Selain memiliki efek samping toksik bagi tubuh, terapi anti-kanker juga memiliki efek *rebound*, dimana selain membunuh sel-sel kanker juga dapat membunuh sel-sel normal tubuh. Hal ini menyebabkan pelacakan senyawa-senyawa antikanker dari bahan alam banyak dilakukan, untuk mendapatkan senyawa yang berpotensi sebagai antikanker baru dalam strategi pengembangan kemoterapi.²

Indonesia merupakan negara yang memiliki keanekaragaman hayati yang berlimpah, salah satunya adalah tanaman obat. Pengobatan tradisional dengan memanfaatkan suatu senyawa tertentu yang terkandung didalam tanaman obat, saat ini telah banyak dilakukan. Salah satu tanaman Indonesia yang bisa dimanfaatkan untuk tujuan tersebut adalah buah manggis (*G. mangostana L.*) terutama pemanfaatan pada kulit buahnya. Buah manggis (*G. mangostana L.*) merupakan salah satu buah favorit yang digemari masyarakat Indonesia. Kulit buah manggis dapat menghasilkan senyawa xanton yang kadarnya dapat mencapai 123,97 mg/ml. Dimana dalam beberapa penelitian diketahui bahwa senyawa xanton ini memiliki aktivitas anti-oksidan dan anti-kanker dengan menangkalkan radikal bebas dan mencegah kerusakan sel.²

Penelitian yang pertama kali dilakukan oleh Kenji pada tahun 1993 dengan mengkultur sel kanker penyebab leukemia, kemudian senyawa-senyawa xanton yang telah

diekstraksi sehingga menghasilkan 6 turunan xanton yaitu α -mangostin, β -mangostin, γ -mangostin, mangostinone, garcinone E, dan 2-isoprenyl-1,7-dihydroxy-3-methoxyxanthone dilarutkan kedalam kultur tersebut. Dan ternyata hasilnya didapatkan bahwa α -mangostin memicu apoptosis (kematian sel) pada sel leukemia.¹⁷

DISKUSI

Kulit buah manggis merupakan salah satu bahan alami yang dapat dimanfaatkan sebagai pangan fungsional karena memiliki beragam khasiat. Kulit dari buah manggis ini sangat baik dikonsumsi untuk mencegah penuaan dini. Kandungan antioksidannya lebih besar daripada yang terkandung dalam jeruk maupun pada daging buahnya sendiri. Zat aktif xanton merangsang regenerasi sel rusak secara cepat sehingga membuat awet muda dan berperan menangkalkan radikal bebas. Khasiat xanton bukan hanya antioksidan, tetapi sebagai antikanker. Ekstrak kulit buah manggis bersifat antiproliferasi untuk menghambat pertumbuhan sel kanker. Ekstrak itu juga bersifat apoptosis penghancur sel kanker.³

Kandungan kulit buah manggis

Beberapa senyawa utama kandungan kulit buah manggis yang dilaporkan bertanggung jawab atas beberapa aktivitas farmakologi adalah golongan xanton. Senyawa xanton yang telah teridentifikasi, diantaranya adalah 1,3,6-trihidroksi-7-metoksi-2,8-bis(3-metil-2-butenil)-9H-xanton-9-on dan 1,3,6,7-tetrahidroksi-2,8-bis(3-metil-2-butenil)-9H-xanton-9-on. Keduanya lebih dikenal dengan nama α -



mangostin dan γ -*mangostin*.⁴ Ho *et al* melaporkan senyawa xanton yang diisolasi dari kulit buah manggis, ternyata juga menunjukkan aktivitas farmakologi yaitu *garcinon E*.⁵ Lebih lanjut, Jung *et al* berhasil mengidentifikasi kandungan xanton dari ekstrak larut dalam *diklorometana*, yaitu 2 xanton terprenilasi teroksidasi dan 12 xanton lainnya.⁶ Dua senyawa xanton terprenilasi teroksidasi adalah *8-hidroksikudraksanton G*, dan *mangostinon [7-metoksi-2-(3-metil-2-butenil)-8-(3metil2-okso-3-butenil)-1,3,6-trihidroksisanton*. Sedangkan kedua-belas xanton lainnya adalah : *kudraksanton G*, *8-deoksigartanin*, *garsimangoson B*, *garsinon D*, *garsinon E*, *gartanin*, *1-isomangostin*, *amangostin*, γ -*mangostin*, *mangostinon*, *smeathxanthon A*, dan *tovofillin*.⁵⁻⁶

Xanton adalah golongan senyawa bioflavonoid yang terdapat didalam kulit buah manggis memiliki sifat antiproliferasi untuk bisa menghambat pertumbuhan sel kanker, selain juga mampu menghancurkan sel kanker. Bahkan kemampuan antioksidan xanthone melebihi vitamin C dan E yang dikenal sebagai rajanya antioksidan. Di dalam senyawa xanton yang paling banyak terkandung dalam buah Manggis ialah kandungan α -*mangostin* dan γ -*mangostin*. α -*mangostin* sendiri adalah senyawa yang sangat berkhasiat dalam menekan pembentukan senyawa karsinogen pada kolon. Sedangkan γ -*mangostin* yang juga memiliki banyak manfaat dalam memberikan proteksi atau melakukan upaya pencegahan terhadap serangan penyakit.⁶

Penelitian di Taiwan dan Oregon AS tahun 1996 dan 1997 mengungkapkan bahwa, kulit manggis mengandung 50 senyawa xanton.

Dimana diketahui bahwa di semesta ini terdapat 200 jenis xanton, dan 50 di antaranya dimiliki oleh kulit buah manggis. Institut Internasional Bioteknologi Gifu juga melaporkan bahwa 10 mikron/ml α -*mangostin* yang diisolasi dari kulit buah manggis mampu menghambat sel Leukemia HL60 pada manusia. Pada tahun 2002 juga para ilmuwan dari *The National Research Institute of Chinese Medicine* di Taiwan menemukan bahwa khasiat *Garcinone E* yang merupakan derivat xanton sangat efektif untuk menghambat kanker hari, kanker lambung, kanker paru-paru.¹¹

Saat ini terapi anti-kanker hanya dapat menawarkan manfaat yang terbatas untuk pasien kanker, karena metastatis kanker yang sangat progresif, dapat terjadi kemoresisten dan belum lagi masalah toksisitas yang sering timbul. Oleh karena itu pencegahan kanker dengan menggunakan entitas kimia yang tidak beracun atau *non-toxic chemical entities* yang biasa disebut kemopreventif, saat ini lebih realistis dan merupakan salah satu strategi untuk pengelolaan penyakit ini. Bukti dari beberapa studi berbasis populasi dan laboratorium menunjukkan bahwa konsumsi buah-buahan dapat mengurangi kejadian penyakit degeneratif, termasuk kanker. Karena keterbatasan terapi anti-kanker saat ini, sangat dibutuhkan produk alami yang dapat berfungsi sebagai kemopreventif yang efektif, aman dan memiliki kemampuan menghambat sel kanker.⁵⁻⁶

Sebuah penelitian yang dilakukan oleh T. Shan *et al* di China melaporkan bahwa kulit buah manggis memiliki kandungan yang berpotensi sebagai anti-kanker.⁷ Hasil ini sesuai dengan teori yang dikemukakan oleh Chi Kuan Ho bahwa kandungan *Garcinone E*



yang merupakan derivat dari xanton dapat bersifat sitotoksik pada karsinoma hepatoselular.⁸ Madaleno *et al* mengemukakan dalam hasil penelitiannya bahwa xanton dapat menghambat pertumbuhan sel kanker dan efeknya pada proliferasi limfosit manusia secara in vitro.⁹

Pada laporan penelitian yang dilakukan oleh Yukihiro Akao mengindikasikan adanya sebuah potensi aktivitas anti-proliferasi dari 4 turunan xanton (*α -mangostin*, *β -mangostin*, *γ -mangostin*, dan *methoxy- β -mangostin*) yang berasal dari kulit buah manggis terhadap sel HL60 leukemia manusia. Menariknya, *α -mangostin* telah diamati dapat menginduksi disfungsi mitokondria. Selain itu, pengamatan itu juga menginduksi penangkapan siklus sel dan apoptosis pada kanker kolon manusia pada sel DLD-1. Pada ulasan *review* penelitian tersebut juga dibahas mekanisme efek anti-kanker dari senyawa xanton dan kemungkinan agen kemopreventif untuk kanker, terutama yang terdapat pada *α -mangostin* dan *β -mangostin*.¹⁰

Ketertarikan pada xanton telah muncul dikarenakan senyawa ini mampu menginisiasi progress dari sel kanker. Senyawa ini dapat memberikan pendekatan alternatif lain untuk mencegah atau menunda onset dari sel-sel kanker dan juga untuk mengubah dan mencegah perkembangan karsinogenik. Aktivitas anti-kanker xanton pertama kali diamati pada tahun 1993 pada sel limfoblast, lalu kemudian pada sel leukemia HL60, K562, NB4, dan U937. Pada sel-sel leukemia, *α* , *β* dan *γ* mangostin efektif bahkan pada dosis rendah (kurang dari 10 μ M). Senyawa *α -mangostin* pada xanton menunjukkan aktivitas penghambatan terkuat dalam

semua garis sel yang diuji, terutama pada sel HL60, NB4 dan U937 dengan penekanan penuh pada pertumbuhan sel. Nampaknya senyawa *α -mangostin* menargetkan sel-sel leukemia secara istimewa. Namun, seberapa signifikan efek sitotoksik dari senyawa tersebut masih belum diamati.¹¹

Mekanisme xanton dalam menghambat pembentukan sel kanker

Sifat kemopreventif dan kemoterapi xanton telah banyak diteliti, salah satunya efek sebagai penghambat proses karsinogenesis. Senyawa ini mampu menghambat beberapa target molekul yang terdapat didalam sel-sel tumor termasuk *kinase*, *siklooksigenase*, *ribonukleotida*, *reduktase* dan DNA polymerase.¹²

Aktivitas anti-kanker dari senyawa ini berhubungan dengan perancah trisiklik dari senyawa itu sendiri, tetapi bervariasi tergantung pada sifat dan atau posisi substituent yang berbeda. Misalnya, xanton dengan aktivitas anti-kanker yang tinggi mengandung fungsi tetraoksigen akan memunculkan peningkatkan aktivitas sitotoksik. Aktivitas anti-kanker yang berasal dari xanton antara lain penangkapan siklus sel, menekan proliferasi sel kanker, menginduksi apoptosis dan diferensiasi, mengurangi peradangan serta menghambat adhesi, invasi dan metastasis sel kanker tersebut.¹²

Aktivitas anti-kanker xanton pertama kali diamati pada tahun 1993 pada sel limfoblast, lalu kemudian pada sel leukemia HL60, K562, NB4, dan U937. Pada sel-sel leukemia, *α* , *β* dan *γ* mangostin efektif bahkan pada dosis rendah (kurang dari 10 μ M). Senyawa *α -*



mangostin pada xanton menunjukkan aktivitas penghambatan terkuat dalam semua garis sel yang diuji, terutama pada sel HL60, NB4 dan U937 dengan penekanan penuh pada pertumbuhan sel. Nampaknya senyawa α -*mangostin* menargetkan sel-sel leukemia secara istimewa. Namun, seberapa signifikan efek sitotoksik dari senyawa tersebut masih belum diamati.¹³

Selanjutnya studi Balunas melaporkan bahwa minyak mentah yang berasal dari ekstrak metanol dari kulit buah manggis menunjukkan aktivitas anti-proliferasi signifikan pada sel-sel kanker payudara.¹⁴ Aktivitas anti-proliferasi itu diamati kaitannya dengan induksi apoptosis yang dinilai dengan mendeteksi perubahan morfologi dan fragmen DNA *oligonukleosomal*.¹⁵

Selain itu, Balunas juga menambahkan bahwa xanton terutama pada γ -*mangostin*, dapat menghambat pertumbuhan sel kanker payudara melalui penurunan aktivitas aromatisasi yang dibutuhkan untuk pertumbuhan kanker payudara yang disebabkan oleh kelainan hormon estrogen.¹⁵

Sato *et al* meneliti kemanjuran dari beberapa derivat senyawa xanton salah satunya α -*mangostin* dan β -*mangostin* pada kelangsungan hidup sel PC12 tikus *pheochromocytoma*. Diantara derivat ini, diketahui bahwa α -*mangostin* lah yang paling ampuh.¹⁶

Matsumoto juga menyelidiki efek anti-proliferasi dari xanton yang terprenilasi memiliki struktural yang mirip, dan hanya berbeda jumlah hidroksil.¹³ Penelitian lain juga menunjukkan bahwa xanton yang terprenilasi secara signifikan dapat menghambat pertumbuhan *epidermoid carcinoma*, *small cell lung cancer*,

adenokarsinoma dan *B cell lymphocytic chronic*.¹⁷

SIMPULAN

Senyawa xanton dan derivatnya yang terdapat pada kulit buah manggis dapat menghambat proliferasi dari sel-sel kanker sehingga dapat digunakan sebagai obat anti-kanker. Kulit buah manggis mengandung sejumlah besar senyawa biologis aktif, seperti xanton (α -*mangostin*, β -*mangostin*, γ -*mangostin*, *garcinone E*, *methoxy- β -mangostin*, dsb), *terpene*, *anthocyanin*, *tannin* dan *fenol*. Xanton dan derivatnya terutama α -*mangostin* dan β -*mangostin* memiliki aktivitas anti-kanker, antara lain penangkapan siklus sel, menekan proliferasi sel kanker, menginduksi apoptosis dan diferensiasi, mengurangi peradangan, menghambat adhesi, invasi dan metastasis sel kanker serta menghambat beberapa target molekuler yang terdapat didalam sel-sel tumor termasuk *kinase*, *siklooksigenase*, *ribonukleotida*, *reduktase* dan *DNA polymerase*.

DAFTAR PUSTAKA

1. WHO. World Cancer Report 2014: International Agency for Research on Cancer. USA. 2014.
2. Lodish H, Berk A, Matsudaira P, Kaiser CA, Krieger M, Scott MP, et al. Molecular Biology Cell. American Cancer Society. 2004; 24 (1):235-41.
3. Akao Y, Nakagawa Y, Naoe T. MicroRNAs 143 and 145 are possible common oncomicroRNAs in human cancers. Oncol. Rep. 2008; 4:845-50.
4. Jinsart W, Ternai B, Buddhasukh D, Polya GM. Inhibition of wheat embryo calcium-dependent protein kinase and other kinases by mangostin and γ mangostin. Phytochemistry. 1992; 31(11):3711-3.
5. Ho CK, Huang YL, Chen CC. Garcinone E, A xanthone derivative, has potent cytotoxic effect against hepatocellular carcinoma cell lines. Planta Med. 2002; 68(11):975-9.



6. Jung HA, Su BN, Keller WJ, Mehta RG, Kinghorn AD. Antioxidant xanthones from the pericarp of *Garcinia mangostana* (Mangosteen). *J Agric Food Chem.* 2006; 54(6):2077-82.
7. T. Shan, Q. Ma, K. Guo, J. Liu, W. Li, F. Xanthones from Mangosteen Extracts as Natural Chemopreventive Agents: Potential Anticancer Drugs. *Current Molecular Medicine* 2011; 11:666-77.
8. Ho CK, Huang YL, Chen CC, Garcinone E. A Xanthone Derivative has Potent Cytotoxic Effect Against Hepatocellular Carcinoma Cell Lines. *Planta Med.* 2002; 68:975-79.
9. Madaleno YJ. Cancer chemoprevention with dietary phytochemicals. *Nat Rev Cancer.* 2002; 3(10):768-80.
10. Akao Y, Nakagawa Y, Iinuma M, Nozawa Y, Anti-Cancer Effects of Xanthones from Pericarps of Mangosteen. *Int J Mol Sci.* 2008; 9:355-70.
11. Matsumoto K, Akao Y, Kobayashi E. Induction of apoptosis by xanthones from mangosteen in human leukemia cell lines. *J Nat Prod.* 2003; 66(8):1124-27
12. Suksamrarn S, Komutiban O, Ratananukul P. Cytotoxic prenylated xanthones from the young fruit of *Garcinia mangostana*. *Chem Pharm Bul.* 2006; 54(3):301-5.
13. 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.* 2003; 12(22):5799-806.
14. Balunas MJ, Su B, Brueggemeier RW. Xanthones from the botanical dietary supplement mangosteen (*Garcinia mangostana*) with aromatase inhibitory activity. *J Nat Prod.* 2008; 71(7):1161-6.
15. Moongkarndi P, Kosem N, Kaslungka S. Antiproliferation, antioxidation and induction of apoptosis by *Garcinia mangostana* (mangosteen) on SKBR3 human breast cancer cell line. *J Ethnopharmacology.* 2004; 90(1):161-6.
16. Sato A, Fujiwara H, Oku H. α -Mangostin induces Ca^{2+} -ATPase-dependent apoptosis via mitochondrial pathway in PC12 cells. *J Pharmacol Sci.* 2004; 94: 138.
17. Menasria F, Azebaze A, Billard C. Apoptotic effects on B-cell chronic lymphocytic leukemia (B-CLL) cells of heterocyclic compounds isolated from *Guttiferas*. *Leukemia Res.* 2008; 32(12): 1914-26.

