



TINJAUAN PUSTAKA

EFEKTIVITAS FORMULASI NANOPARTIKEL SENYAWA α -MANGOSTIN SEBAGAI TERAPI ADJUVAN PADA KARSINOMA HEPATOSELULER: TINJAUAN LITERATUR

Akmal Jauhari Irfan,¹ Farah Nabilah Anrofa,²

¹Program Studi Profesi Dokter, Fakultas Kedokteran, Universitas Brawijaya, Jawa Timur

²Program Studi Sarjana Kedokteran, Fakultas Kedokteran, Universitas Brawijaya, Jawa Timur

ABSTRAK

Pendahuluan: Karsinoma hepatoseluler (HCC) merupakan salah satu jenis kanker hati dengan angka kejadian dan kematian yang terus meningkat secara global, termasuk Indonesia. Tatalaksana HCC saat ini, seperti operasi, transplantasi hati, radioterapi, dan terapi tertarget, memiliki keterbatasan dalam hal efektivitas, biaya, serta ketersediaan. α -Mangostin merupakan ekstrak senyawa dari buah manggis yang telah diketahui memiliki aktivitas antiinflamasi, antioksidan, dan antikanker. Oleh karena itu, tinjauan pustaka ini bertujuan untuk mengetahui potensi α -mangostin sebagai terapi adjuvan yang inovatif dan efektif terhadap penyakit karsinoma hepatoseluler.

Pembahasan: α -Mangostin, senyawa bioaktif dari ekstrak perikarp buah manggis (*Garcinia mangostana*), telah menunjukkan aktivitas antikanker melalui berbagai mekanisme, seperti induksi apoptosis, penghentian siklus sel pada fase G0/G1, dan penghambatan jalur proliferasi sel tumor. Namun, keterbatasan bioavailabilitas α -mangostin menghambat efektivitas terapinya. Untuk mengatasi hal tersebut, formulasi α -mangostin dengan nanopartikel liposom telah dikembangkan. Liposom meningkatkan solubilitas, stabilitas, dan pelepasan zat aktif secara perlahan, yang memungkinkan peningkatan efektivitas dan pengurangan toksisitas. α -mangostin yang terenkapsulasi liposom memiliki IC50 lebih rendah dibandingkan bentuk bebasnya serta memperlihatkan efek sitotoksik yang lebih stabil terhadap sel HCC dalam waktu yang lebih lama. Kombinasi α -mangostin dengan terapi konvensional seperti sorafenib juga menunjukkan efek sinergis dalam menghambat pertumbuhan tumor.

Simpulan: α -Mangostin terenkapsulasi nanopartikel liposom memiliki potensi besar sebagai terapi adjuvan inovatif pada karsinoma hepatoseluler. Formulasi ini berpeluang menjadi alternatif yang lebih efektif dan ekonomis dalam penanganan karsinoma hepatoseluler.

Kata kunci: α -Mangostin, Karsinoma Hepatoseluler, Liposom, Manggis, Terapi Adjuvan

ABSTRACT

Introduction: Hepatocellular carcinoma (HCC) is a type of liver cancer with increasing incidence and mortality rates globally, including in Indonesia. Current HCC treatments, such as surgery, liver transplantation, radiotherapy, and targeted therapy, have limitations in terms of effectiveness, cost, and availability. α -Mangostin, a compound extracted from mangosteen, has been reported to exhibit anti-inflammatory, antioxidant, and anticancer activities. Therefore, this literature review aims to explore its potential as an innovative and effective adjuvant therapy for hepatocellular carcinoma.

Discussion: α -Mangostin, a bioactive compound derived from mangosteen (*Garcinia mangostana*) fruit pericarp extract, has demonstrated anticancer activity through various mechanisms, including the induction of apoptosis, cell cycle arrest at the G0/G1 phase, and inhibition of tumor cell proliferation pathways. However, the limited bioavailability of α -mangostin hinders its therapeutic effectiveness. To overcome this, the formulation of α -mangostin with liposomal nanoparticles has been developed. Liposomes enhance the solubility, stability, and slow release of the active substance, allowing for increased effectiveness and reduced toxicity. Liposome-encapsulated α -mangostin has a lower IC50 than its free form and shows a more stable cytotoxic effect against HCC cells for a longer time. The combination of α -mangostin with conventional therapy, such as sorafenib, also showed synergistic effects in inhibiting tumor growth.

Conclusion: α -Mangostin encapsulated in liposomal nanoparticles has excellent potential as an innovative adjuvant therapy in hepatocellular carcinoma. This formulation could become a more effective and economical alternative in the treatment of hepatocellular carcinoma.

Keywords: Adjuvant Therapy, α -Mangostin, Hepatocellular Carcinoma, Liposomes, Mangosteen

¹Program Studi
Profesi Dokter,

²Program Studi
Sarjana
Kedokteran,
Fakultas
Kedokteran,
Universitas
Brawijaya,
Jawa Timur

PENDAHULUAN

Karsinoma hepatoseluler (HCC) merupakan bentuk paling sering dari kanker hati primer dan menjadi salah satu permasalahan serius dalam bidang kesehatan global. Penyakit ini bersifat progresif dengan perjalanan yang lambat, tetapi sering kali baru terdiagnosis pada stadium lanjut akibat minimnya gejala awal yang khas. Dalam beberapa tahun terakhir, prevalensi HCC menunjukkan tren peningkatan yang konsisten. Berdasarkan data dari Global Cancer Observatory, jumlah kasus HCC secara global diproyeksikan akan melampaui 1 juta pada tahun 2030, meningkat secara signifikan dari 866.000 kasus yang tercatat pada tahun 2022.^[1] Sebagian besar kasus, yakni sebesar 70,1%, ditemukan di wilayah Asia. Di Indonesia, HCC menempati peringkat kelima sebagai jenis kanker dengan jumlah kasus terbanyak pada tahun 2022, yaitu sebanyak 23.805 kasus. Lebih dari itu, HCC juga tercatat sebagai penyebab kematian tertinggi kedua akibat kanker, dengan angka kematian yang hampir setara dengan jumlah kasus, yakni mencapai 23.383 jiwa.^[2]

Karsinoma hepatoseluler (HCC) timbul akibat proliferasi abnormal dan berlebihan dari sel-sel hepatosit. Etiologi utama dari HCC berkaitan erat dengan faktor-faktor yang menyebabkan sirosis hepatitis, seperti infeksi kronis virus hepatitis B dan C (HBV dan HCV), konsumsi alkohol dalam jangka panjang, serta gangguan metabolik seperti *non-alcoholic fatty liver disease* (NAFLD) dan *non-alcoholic steatohepatitis* (NASH). Selain itu, paparan zat karsinogenik seperti aflatoksin juga turut berperan. Faktor-faktor tersebut memicu inflamasi kronik dan stres oksidatif yang dapat menginduksi perubahan mutagenik pada sel hepatosit, menonaktifkan gen supresor tumor seperti p53 akibat infeksi HBV dan HCV, serta menyebabkan alterasi genetik lainnya yang pada akhirnya mengarah pada proliferasi seluler yang tidak terkontrol dan pembentukan kanker.^[3]

Patofisiologi karsinoma hepatoseluler yang kompleks menjadikan penatalaksanaannya sebagai tantangan tersendiri dalam dunia medis. Modalitas terapi yang tersedia saat ini meliputi reseksi bedah, transplantasi hati, radioterapi, serta terapi tertarget menggunakan agen biologis seperti sorafenib dan lenvatinib. Meskipun terapi-terapi tersebut menunjukkan efektivitas dalam menghambat progresivitas penyakit, keterbatasan akses menjadi permasalahan utama. Biaya yang tinggi, keterbatasan cakupan pembiayaan oleh sistem jaminan kesehatan nasional seperti BPJS, serta ketersediaan layanan yang

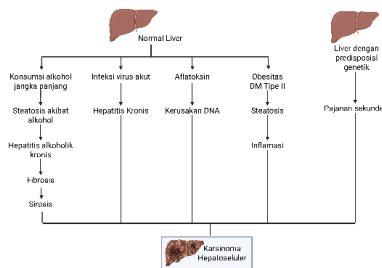
terbatas pada fasilitas kesehatan di kota-kota besar, menyebabkan banyak pasien tidak mendapatkan penanganan secara optimal dan tepat waktu.^[4] Oleh karena itu, pengembangan terapi inovatif berbasis bahan alam lokal yang mudah diakses dan berbiaya rendah menjadi suatu kebutuhan mendesak, khususnya di negara berkembang seperti Indonesia yang kaya akan keanekaragaman hayati.

Buah manggis (*Garcinia mangostana*) merupakan tanaman tropis yang banyak dijumpai di kawasan Asia Tenggara, termasuk Indonesia. Bagian perikarp buah manggis diketahui mengandung senyawa bioaktif golongan xanthone, dengan salah satu turunan utamanya yaitu α -mangostin. Senyawa ini telah banyak diteliti karena memiliki berbagai aktivitas farmakologis, antara lain sebagai antioksidan, antiinflamasi, antimikroba, antivirus, serta agen neuroprotektif. Selain itu, α -mangostin menunjukkan potensi sebagai agen antikanker melalui mekanisme antiproliferatif, yang telah diamati pada beberapa jenis kanker seperti kanker prostat, kanker payudara, kanker paru-paru, dan leukemia.^[5]

α -Mangostin juga berpotensi sebagai terapi adjuvan pada karsinoma hepatoseluler dengan efek antiproliferatifnya. Namun, α -mangostin memiliki bioavailabilitas dan solubilitas yang rendah serta penetrasi darah yang buruk sehingga diperlukan formulasi nanopartikel sebagai sistem penghantaran obat untuk meningkatkan efektivitas farmakokinetik dan farmakodinamiknya. Salah satu pendekatan yang menjanjikan adalah formulasi dalam bentuk nanopartikel liposom. Nanopartikel liposom merupakan vesikel membran yang terdiri dari lipid amfifilik yang mengelilingi nukleus yang bersifat hidrofilik.^[6] Liposom bersifat stabil, toksisitas rendah, dan lepas lambat sehingga menjadi kandidat yang sesuai sebagai penghantar obat antikanker.^[7] Oleh karena itu, penulis ingin membahas lebih lanjut mengenai efek antikanker dari α -mangostin dikombinasikan dengan nanopartikel liposom sebagai kandidat terapi adjuvan pada pasien karsinoma hepatoseluler.

PEMBAHASAN

Patogenesis Karsinoma Hepatoseluler dan Target Kerja Obat Potensial

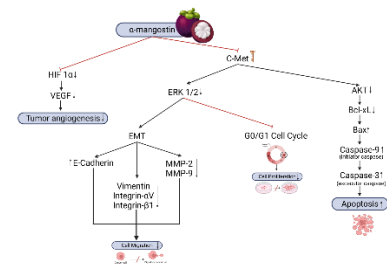


Gambar 1. Patogenesis Karsinoma Hepatoseluler

Mekanisme patogenesis karsinoma hepatoseluler (HCC) merupakan proses yang sangat kompleks dan multifaktorial. Infeksi virus hepatitis B (HBV) dan hepatitis C (HCV), serta paparan zat karsinogenik seperti aflatoksin, dapat menyebabkan kerusakan DNA pada sel-sel hepatosit, sehingga meningkatkan risiko terjadinya mutasi genetik yang memicu transformasi malignan. Selain itu, kondisi steatosis hati yang disebabkan oleh obesitas dan diabetes melitus tipe 2, maupun konsumsi alkohol kronis, berkontribusi terhadap peningkatan produksi *reactive oxygen species* (ROS). Akumulasi ROS ini menimbulkan stres oksidatif yang memicu inflamasi kronis dan perkembangan fibrosis hati, yang pada tahap lanjut dapat berkembang menjadi sirosis dan berakhir pada kanker hepatoseluler. Faktor predisposisi genetik individu turut mendukung berbagai faktor risiko tersebut, sehingga memperbesar kemungkinan terjadinya kanker hepatoseluler.^[3]

Terdapat beberapa target kunci obat yang potensial untuk karsinoma hepatoseluler. Target kunci obat dapat berupa: (1) Protein sinyal intraseluler seperti protein yang terlibat dalam jalur PI3K/Akt/mTOR, jalur ras/raf/MAPK, jalur JAK/STAT, dan jalur Wnt/ β -catenin. (2) Faktor angiogenik mencakup VEGF (*Vascular Endothelial Growth Factor*), fibroblast growth factor (FGF), angiopoietin, platelet-derived endothelial cell growth factor (PD-ECGF), heparanase, matrix metalloproteinases (MMPs), PDGFR (*Platelet-Derived Growth Factor Receptor*), dan COX-2. (3) Faktor pertumbuhan sel seperti EGF (*Epidermal Growth Factor*) dan reseptornya (EGFR), hepatocyte growth factor (HGF) dan reseptornya (c-Met), insulin-like growth factor (IGF) dan reseptornya (IGFR), serta transforming growth factor- α (TGF- α). (4) Regulator siklus sel yaitu cyclin dan cyclin-kinase

dependent (CDK). (5) Faktor transkripsi seperti *nuclear factor-kappa B* (NF- κ B) dan activator protein 2 (AP-2).^[8] Diharapkan α -mangostin dapat menghambat salah satu atau beberapa dari mekanisme target obat di atas yang terkait dengan proliferasi, siklus sel, dan migrasi sel karsinoma hepatoseluler.

Potensi α -Mangostin terhadap Penyakit Karsinoma Hepatoseluler

Gambar 2. Mekanisme Kerja α -Mangostin terhadap Sel Karsinoma Hepatoseluler

Zat α -mangostin dapat mencegah perkembangan sel kanker pada karsinoma hepatoseluler melalui beberapa mekanisme yang telah dirangkum pada Gambar 2. Secara umum, α -mangostin dapat menurunkan regulasi C-met yang merupakan reseptor dari *hepatocyte growth factor* sehingga ikut menurunkan aktivitas jalur persinyalan antiapoptotik seperti ERK dan AKT. Penurunan jalur persinyalan tersebut berdampak pada penurunan proliferasi dan migrasi sel serta peningkatan apoptosis. Selain itu, HIF-1 α juga ikut dihambat sehingga aktivitas VEGF dalam proses angiogenesis pada sel tumor dapat ditekan.^[9] Hal ini menunjukkan bahwa α -mangostin dapat menghambat perkembangan sel kanker sesuai dengan beberapa target kunci obat yang telah dibahas sebelumnya.

α -Mangostin diketahui dapat menghentikan siklus sel pada fase G0/G1 yang menyebabkan tidak terjadinya siklus S dimana fase sintesis DNA sel berlangsung. Sesuai dengan penelitian *in vitro* yang dilakukan oleh Kim *et al* (2020) melalui metode *flow cytometry*, pemberian α -mangostin menyebabkan 65,2% sel Hep3B mengalami apoptosis serta adanya peningkatan sel yang memasuki fase G0/G1 sekitar 70%.^[9] Studi oleh Cai *et al* (2016) dan Mohamed *et al* (2017) juga menunjukkan efek yang sama yaitu peningkatan sel yang masuk pada fase G0 masing-masing 60% dan 68,8% sehingga pertumbuhan sel kanker dapat terhambat.^[10,11]

Studi lain yang dilakukan Fazry *et al* (2018) menunjukkan potensi α -mangostin sebagai zat sitotoksik pada sel HepG2. Sel HepG2 diberikan beberapa konsentrasi α -

mangostin untuk menentukan *half maximal inhibitory concentration* (IC50) terhadap kemampuan bertahan hidup sel. Penelitian ini juga menggunakan kobalt klorida (100 μ M) yang menginduksi kondisi hipoksia dalam kultur sel untuk membandingkan efek sitotoksik α -mangostin dalam kondisi sel hipoksia dan normoksia. IC50 yang dihasilkan oleh pemberian α -mangostin terhadap sel HepG2 normoksik adalah $8,39 \pm 0,14 \mu\text{g/mL}$, sedangkan pada sel HepG2 hipoksia sebesar $10,11 \pm 0,05 \mu\text{g/mL}$.^[12] Berdasarkan hasil tersebut, α -mangostin memiliki efek sitotoksik yang lebih besar pada sel HepG2 normoksik.

Efek sitotoksik diperankan oleh adanya enzim caspase. α -mangostin terbukti meningkatkan aktivitas enzim pro-apoptotik seperti caspase 3 sebagai caspase eksekutor, serta caspase 8 dan caspase 9 sebagai caspase inisiator untuk aktivasi jalur kematian sel sehingga dapat memicu apoptosis sel kanker.^[9,13] Meski demikian, α -mangostin tidak menginduksi toksisitas ke sel yang sehat, dibuktikan pada studi *in vivo* oleh Zhang *et al* (2020) dan Wang *et al* (2021) yang menunjukkan tidak adanya penurunan berat badan dan perubahan patologis pada tikus.^[14,15] Hal ini disebabkan oleh adanya sifat antioksidatif dari α -mangostin terhadap hepatosit yang sehat, dibuktikan dengan adanya penurunan ROS (*reactive oxygen species*), MDA (*malondialdehyde*), dan protein karbonil pada sel WRL-68 (galur sel hepar normal) yang juga dapat menurunkan risiko karsinoma hepatoseluler akibat kerusakan DNA dan komponen sel.^[16]

α -Mangostin mampu menghambat metastasis sel kanker melalui penghambatan proses EMT (*epithelial-mesenchymal transtition*) yang berperan dalam downregulasi molekul adhesi antar sel. α -mangostin dapat menurunkan marker mesenkimial (vimentin, integrin α V, dan integrin β 1) dan meningkatkan marker epitel E-cadherin. Selain itu, ekspresi *matrix metalloproteinase* (MMP-2 dan MMP-9) juga dihambat, sehingga migrasi dan metastasis sel dapat ditekan.^[13]

α -Mangostin juga dapat menurunkan viabilitas sel HepG2 ketika dikombinasikan dengan Sorafenib, yang merupakan salah satu obat kemoterapi pada kanker hepatoseluler. Penelitian *in vitro* oleh Adenina *et al.* (2020) yang memperlakukan sel HepG2 dalam 4 perlakuan, yaitu kontrol, Sorafenib (10 μ M), α -mangostin (20 μ M), serta kombinasi Sorafenib (10 μ M) dan α -mangostin (20 μ M). Kombinasi Sorafenib dan α -mangostin menghasilkan penurunan viabilitas sel yang lebih besar dibandingkan dengan salah satu pengobatan saja. Hal ini menunjukkan efek sinergis, dimana terapi

kombinasi lebih efektif daripada pengobatan individual.^[17]

Sel karsinoma hepar juga diketahui telah terdapat resistensi anoikis terhadap beberapa obat kemoterapi seperti sorafenib, doxorubicin, 4-fluorouracil, dan cisplatin. α -Mangostin berpotensi dapat mengatasi resistensi dengan menginduksi kematian sel melalui alterasi ekspresi Bcl-2 dan caspase, serta meningkatkan sensitivitas kemoterapi melalui downregulasi jalur persinyalan ERK dan AKT.^[13] Oleh karena itu, α -mangostin cocok digunakan sebagai terapi adjuvan karena dapat meningkatkan efektivitas terapi definitif yang telah ada.

Formulasi Nanopartikel α -Mangostin dari Ekstrak *G. mangostana*

Saat ini, telah tersedia berbagai macam nanopartikel yang memiliki fungsi utama sebagai penghantar zat obat. Penggunaan nanopartikel memiliki beberapa keuntungan yaitu meningkatkan bioavailabilitas dalam darah, memperpanjang waktu paruh obat, mengontrol rilis obat, menargetkan kerja obat secara selektif, dan meningkatkan manfaat terapeutik.^[18] α -mangostin merupakan zat yang memiliki bioavailabilitas rendah dan waktu paruh yang pendek yaitu sekitar 3,5 jam saja, sehingga perlu dikombinasikan dengan nanopartikel untuk meningkatkan efek terapeutiknya.^[19] Berdasarkan studi yang ada, nanopartikel yang cukup potensial untuk α -mangostin terhadap karsinoma hepatoseluler adalah nanopartikel liposom.

Liposom adalah vesikel obat berbasis fosfolipid yang membentuk dua lapis (unilamellar) dan/atau multilapis konsentris (multilamellar) yang membungkus kompartemen hidrofilik di bagian tengah. Ukuran liposom berkisar dari 30 nm hingga skala mikrometer, dengan fosfolipid *bilayer* setebal 4–5 nm.^[18] Liposom dianggap memiliki keuntungan karena toksisitas yang rendah, biokompatibel karena terbuat dari struktur lipid yang mirip dengan sel, stabil pada berbagai kondisi biologis, dan daya muat zat yang lebih efisien.

Pendekatan penggunaan liposom sebagai nanopartikel pembawa α -mangostin dalam terapi karsinoma hepatoseluler telah dievaluasi dalam sebuah studi oleh Trang Phan *et al.* (2020). Penelitian *in vitro* tersebut merancang formulasi α -mangostin yang dienkapsulasi dalam liposom berbahan dasar *dioleoylphosphatidylcholine* (DOPC) dan kolesterol, kemudian mengujinya pada sel Hep-G2 untuk menilai potensi efek sitotoksik yang dihasilkan. Hasilnya, enkapsulasi liposom menunjukkan penurunan IC50 dari α -mangostin terenkapsulasi liposom menjadi 1,9 μ M, lebih

rendah dibandingkan α -mangostin saja yang memiliki IC₅₀ 4.6 μ M. Penurunan ini mengindikasikan bahwa dosis α -mangostin yang dibutuhkan menjadi lebih sedikit, sehingga toksisitas lebih rendah dan dapat bekerja lebih efektif dibandingkan tanpa enkapsulasi. Enkapsulasi nanopartikel liposom juga membuat senyawa α -mangostin lebih lambat dirilis dalam darah menjadi 96 jam. α -mangostin terenkapsulasi liposom membunuh sel kanker lebih sedikit dalam 24 jam awal dibandingkan tanpa liposom, namun seiring dosis yang konstan dirilis membuat viabilitas sel kanker lebih rendah setelah 48-96 jam pada dosis 10 dan 20 μ M.^[7] Dengan demikian, penggunaan nanopartikel liposom berpotensi meningkatkan efektivitas α -mangostin dari sisi farmakokinetiknya. Harapannya, penggunaan nanopartikel α -mangostin terhadap karsinoma hepatoseluler terus dikembangkan sehingga lebih efektif dan efisien dari segi biaya.

SIMPULAN

Pemanfaatan senyawa α -mangostin dari ekstrak buah manggis yang diformulasikan dalam bentuk nanopartikel liposom menunjukkan potensi besar sebagai terapi adjuvan inovatif untuk karsinoma hepatoseluler. α -Mangostin mampu menghambat proliferasi dan migrasi sel kanker melalui berbagai mekanisme, seperti induksi apoptosis dan penghentian siklus sel, serta menunjukkan efek sinergis ketika dikombinasikan dengan terapi konvensional. Enkapsulasi dengan liposom mampu meningkatkan bioavailabilitas, stabilitas, dan efektivitas α -mangostin secara signifikan, sehingga dapat menjadi alternatif yang lebih efisien, efektif, dan ekonomis dalam penanganan kanker hati di Indonesia.

SARAN

Diperlukan penelitian lebih lanjut untuk memastikan keamanan, efektivitas, serta potensi toksisitas α -mangostin terenkapsulasi liposom pada manusia. Selain itu, pengembangan teknologi formulasi dan skema distribusi yang terjangkau perlu dilakukan agar terapi ini dapat diakses lebih luas, terutama oleh pasien di daerah dengan keterbatasan layanan kesehatan. Kolaborasi antara peneliti, industri farmasi, dan pemerintah sangat penting untuk mendorong inovasi terapi berbasis bahan alam ini menuju penerapan klinis yang nyata.

DAFTAR PUSTAKA

1. World Health Organization. Cancer Tomorrow [Internet]. 2022 [cited 2025 Jul 3]. Available from: <https://gco.iarc.fr/tomorrow/en>
2. Ferlay J, Ervik M, Laversanne M, Colombet M, Mery L, Znaor A, et al. Global Cancer Observatory: Cancer Today [Internet]. Lyon, France; 2024 [cited 2025 Jun 23]. Available from: <https://gco.iarc.who.int/today>
3. Chidambaranathan-Reghupaty S, Fisher PB, Sarkar D. Hepatocellular carcinoma (HCC): Epidemiology, etiology and molecular classification. In 2021. p. 1–61.
4. Hasan I, Loho IM, Rinaldi C, Lesmana A, Gani RA, Siregar L, et al. Treatment for Intermediate-stage Hepatocellular Carcinoma: Current Practice and Outcome in Real World Study. Vol. 24, The Indonesian Journal of Gastroenterology, Hepatology and Digestive Endoscopy.
5. Alam M, Rashid S, Fatima K, Adnan M, Shafie A, Akhtar MS, et al. Biochemical features and therapeutic potential of α -Mangostin: Mechanism of action, medicinal values, and health benefits. Vol. 163, Biomedicine and Pharmacotherapy. Elsevier Masson s.r.l.; 2023.
6. Meylina L, Muchtaridi M, Joni IM, Mohammed AFA, Wathoni N. Nanoformulations of α -mangostin for cancer drug delivery system. *Pharmaceutics*. 2021 Nov 24;13(12).
7. Trang Phan TK, Tran TQ, Nguyen Pham DT, Nguyen DT. Characterization, Release Pattern, and Cytotoxicity of Liposomes Loaded With α -Mangostin Isolated From Pericarp of Mangosteen (*Garcinia mangostana* L.). *Nat Prod Commun*. 2020 Nov 24;15(11).
8. Chow AKM, Yau SWL, Ng L. Novel molecular targets in hepatocellular carcinoma. *World J Clin Oncol*. 2020 Aug 24;11(8):589–605.
9. Kim SM, Han JM, Le TT, Sohng JK, Jung HJ. Anticancer and Antiangiogenic Activities of Novel α -Mangostin Glycosides in Human Hepatocellular Carcinoma Cells via Downregulation of c-Met and HIF-1 α . *Int J Mol Sci*. 2020 Jun 5;21(11):4043.
10. Cai N, Xie SJ, Qiu DB, Jia CC, Du C, Liu W, et al. Potential effects of α -mangostin in the prevention and treatment of hepatocellular carcinoma. *J Funct Foods*. 2016 Oct;26:309–18.
11. Mohamed GA, Al-Abd AM, El-halawany AM, Abdallah HM, Ibrahim SRM. New xanthones and cytotoxic constituents

- from *Garcinia mangostana* fruit hulls against human hepatocellular, breast, and colorectal cancer cell lines. *J Ethnopharmacol.* 2017 Feb;198:302–12.
12. Fazry S, Noordin MAM, Sanusi S, Noor MM, Aizat WM, Lazim AM, et al. Cytotoxicity and Toxicity Evaluation of Xanthone Crude Extract on Hypoxic Human Hepatocellular Carcinoma and Zebrafish (*Danio rerio*) Embryos. *Toxics.* 2018 Oct 9;6(4):60.
 13. Wudtiwai B, Pitchakarn P, Banjerdpongchai R. Alpha-mangostin, an active compound in *Garcinia mangostana*, abrogates anoikis-resistance in human hepatocellular carcinoma cells. *Toxicology in Vitro.* 2018 Dec;53:222–32.
 14. Zhang H, Tan Y ping, Zhao L, Wang L, Fu N jie, Zheng S ping, et al. Anticancer activity of dietary xanthone α -mangostin against hepatocellular carcinoma by inhibition of STAT3 signaling via stabilization of SHP1. *Cell Death Dis.* 2020 Jan 24;11(1):63.
 15. Wang T tian, Hong Y fen, Chen Z hong, Wu D hao, Li Y, Wu X yuan, et al. Synergistic effects of α -Mangostin and sorafenib in hepatocellular carcinoma: New insights into α -mangostin cytotoxicity. *Biochem Biophys Res Commun.* 2021 Jun;558:14–21.
 16. Harliansyah H, Rahmah NA, Kuslestari K. α -Mangosteen as An Oxidative Inhibitor in Hepatocellular Carcinoma. *Indonesian Journal of Cancer Chemoprevention.* 2021 Oct 18;12(2):106.
 17. Adenina S, Louisa M, Soetikno V, Arozal W, Wanandi SI. The Effect of Alpha Mangostin on Epithelial-Mesenchymal Transition on Human Hepatocellular Carcinoma HepG2 Cells Surviving Sorafenib via TGF- β /Smad Pathways. *Adv Pharm Bull.* 2020 Aug 9;10(4):648–55.
 18. Liu P, Chen G, Zhang J. A Review of Liposomes as a Drug Delivery System: Current Status of Approved Products, Regulatory Environments, and Future Perspectives. *Molecules.* 2022 Feb 17;27(4):1372.
 19. Sakpakdeejaroen I, Muanrit P, Panthong S, Ruangnoo S. Alpha-Mangostin-Loaded Transferrin-Conjugated Lipid-Polymer Hybrid Nanoparticles: Development and Characterization for Tumor-Targeted Delivery. *The Scientific World Journal.* 2022 Aug 30;2022:1–10.