

Efectos *in vitro* e *in vivo* de la pulpa de mango (*Mangifera indica* cv. Azúcar) en la carcinogénesis de colon

Andrea Corrales-Bernal, Luz Amparo Urango, Benjamín Rojano, Maria Elena Maldonado

Grupo Impacto de los Componentes de los Alimentos en la Salud, Escuela de Nutrición y Dietética,
Universidad de Antioquia, Colombia. Grupo Ciencia de los Alimentos, Facultad de Ciencias,
Universidad Nacional de Colombia.

RESUMEN. La porción comestible del mango contiene ácido ascórbico, carotenoides, polifenoles, terpenoides y fibra que tienen efectos protectores para la salud, y posiblemente contra el desarrollo de cáncer de colon (CCO). El objetivo de este estudio fue evaluar la capacidad antiproliferativa en células de adenocarcinoma de colon (SW480) y preventiva en un modelo *in vivo* de CCO de un extracto acuoso de *Mangifera indica* cv. Azúcar. El contenido de fenoles totales, flavonoides y carotenoides también fue analizado. El extracto inhibió el crecimiento de las células SW480 en forma dosis-tiempo-dependiente hasta 22,3% luego de 72h de exposición al extracto (200 µg/mL). La carcinogénesis en el colon de ratones Balb/c fue inducida mediante dos inyecciones intraperitoneales de azoximetano (AOM) a la tercera y cuarta semana de haber iniciado el suministro de mango en el líquido de bebida (0,3%, 0,6%, 1,25%). Después de 10 semanas de tratamiento se observó inhibición dosis-dependiente de la formación de focos de criptas aberrantes (FCA); 0,3% de mango inhibió más del 60% de FCA ($p=0,05$) comparado con los controles que recibieron agua. Estos resultados muestran que la pulpa del mango de azúcar, un alimento natural, no tóxico, que forma parte de la dieta del ser humano contiene compuestos bioactivos capaces de reducir el crecimiento de células tumorales y prevenir la aparición de las lesiones precancerosas en colon durante el inicio de la carcinogénesis.

Palabras claves: *Mangifera indica*, fitoquímicos, cáncer de colon, quimioprevención.

SUMMARY. *In vitro* and *in vivo* effects of mango pulp (*Mangifera indica* cv. Azúcar) in colon carcinogenesis.

Mango pulp contains ascorbic acid, carotenoids, polyphenols, terpenoids and fiber which are healthy and could protect against colon cancer. The aim of this study was to evaluate the antiproliferative and preventive capacity of an aqueous extract of *Mangifera indica* cv. Azúcar on a human colon adenocarcinoma cell line (SW480) and in a rodent model of colorectal cancer, respectively. The content of total phenolics, flavonoids and carotenoids were also analyzed in the extract. SW480 cell growth was inhibited in a dose and time dependent manner by 22.3% after a 72h exposure to the extract (200 µg/ mL). Colon carcinogenesis was initiated in Balb/c mice by two intra-peritoneal injections of azoxymethane (AOM) at the third and fourth week of giving mango in drinking water (0.3%, 0.6%, 1.25%). After 10 weeks of treatment, in the colon of mice receiving 0.3% mango, aberrant crypt foci formation was inhibited more than 60% ($p=0,05$) and the inhibition was dose-dependent when compared with controls receiving water. These results show that mango pulp, a natural food, non toxic, part of human being diet, contains bioactive compounds able to reduce growth of tumor cells and to prevent the appearance of precancerous lesions in colon during carcinogenesis initiation.

Key words: *Mangifera indica*, phytochemicals, colon cancer, chemoprevention

INTRODUCCIÓN

El cáncer de colon (CCO) es la cuarta causa de muerte por cáncer en el mundo, responsable del 8% de las defunciones (~600.000), y el segundo y tercer tipo de cáncer más común en mujeres y hombres (1). A pesar de este panorama epidemiológico, hay largo período de transición, (más de dos décadas), entre el inicio de la carcinogénesis en el colon y el desarrollo del tumor maligno, bien indicado para el desarrollo y la implementación de estrategias de quimioprevención, cuyo

objetivo es el uso de agentes capaces de revertir, suprimir o prevenir la fase inicial o la progresión de las células premalignas a la enfermedad invasiva (2).

La carga de la enfermedad se distribuye diferencialmente según la región geográfica. Las mayores tasas de incidencia se registran en América del Norte, Australia/Nueva Zelanda, Europa Occidental y Japón; seguidos por la zona meridional de América del Sur con riesgo intermedio; y África y Asia con el menor número de casos. Sin embargo, la tasa de incidencia de esta enfermedad aumenta rápidamente

en los países donde el riesgo antes era bajo, lo que sugiere que los factores ambientales (hábitos dietarios y estilo de vida) constituyen un importante componente de riesgo (1, 3).

Diferentes niveles de evidencia indican que el cambio hacia una dieta saludable contribuiría a prevenir más del 30% de los casos de CCO (3). Por lo tanto, la alimentación es uno de los factores en los cuales es posible actuar para incrementar la prevención primaria. La asociación inversa entre la prevalencia del CCO y el consumo de productos de origen vegetal, esencialmente frutas, verduras, cereales integrales y leguminosas (3) se explica, en parte, gracias a su riqueza en fitoquímicos y micronutrientes capaces de inhibir el proceso carcinogénico previniéndolo, controlándolo o retardándolo mediante mecanismos antioxidantes o biológicos que modulan vías de señalización en el ciclo celular, el crecimiento celular, la apoptosis, la angiogénesis y la respuesta inmune (4-5).

En la búsqueda de agentes quimiopreventivos derivados de plantas se han identificado y se han evaluado compuestos fenólicos y flavonoides como el resveratrol, presente en las uvas, y la curcumina proveniente del tubérculo de la cúrcuma; así como también micronutrientes (vitaminas A, C, E, selenio, calcio) que han mostrado actividades antitumorales importantes tanto en sistemas *in vitro* e *in vivo* (4, 6-7).

El mango (*Mangifera indica L.*), es un fruto considerado alimento funcional por el alto contenido de compuestos bioactivos como ácido ascórbico, carotenoides, polifenoles, terpenoides, y fibra (8); aunque pueden variar en cantidad de acuerdo al genotipo, parte del fruto, estado de madurez y prácticas agrícolas. La presencia de estos compuestos en el mango lo postula como un alimento con potencial quimiopreventivo. Aunque estudios de fitoquímicos individuales del mango muestran actividad anticancerígena (9-10), se ha postulado que los compuestos aislados pueden no presentar la misma actividad del alimento completo lo que sugiere que hay una relación sinérgica entre los componentes que favorezca su actividad biológica (5, 11).

La buena aceptación del mango entre los consumidores se evidencia en que es la fruta tropical más producida a nivel mundial (12), lo que sumado a su riqueza en fitoquímicos con actividad biológica y a la oportunidad de prevenir el CCO con modificaciones en la dieta, justifican este estudio en el que se evaluó la capacidad antiproliferativa en células de adenocar-

cinoma de colon y preventiva en un modelo *in vivo* de CCO de un extracto acuoso de *Mangifera indica cv. Azúcar*.

MATERIALES Y MÉTODOS

Material vegetal

Las frutas utilizadas pertenecen a la variedad mango de azúcar proveniente de la costa Caribe colombiana. Se seleccionaron las frutas maduras por inspección visual según la norma técnica colombiana NTC 5139 (13); estas se lavaron, desinfectaron (hipoclorito de sodio 100 ppm) y despulparon para ser congeladas y posteriormente deshidratadas por liofilización. Se evaluó su calidad microbiológica mediante conteo total de bacterias Mesofilicas aerobias, hongos y levaduras, cuenta de Coliformes totales y fecales, *Escherichia coli* según NTC 4458 de 1998 (14); y *Salmonella sp.*, para evaluar *Salmonella* según NTC 4574 (15); y no se obtuvo crecimiento microbiano en el producto final. Para los ensayos *in vitro* se prepararon soluciones madre en dimetilsulfóxido (DMSO) con una concentración final de 0,1%, las cuales fueron sonicadas durante 30min y se tomó el sobrenadante para almacenarlo a -20 °C hasta su uso; mientras que para los ensayos *in vivo*, se preparó diariamente el extracto en agua como líquido de bebida de los animales.

Determinación de fenoles totales

Se usó el método colorimétrico de Folin-Ciocalteu, el cual mide la reducción de este reactivo, inducida por el poder reductor de los compuestos fenólicos, con la consecuente formación de un complejo azul que se lee a 760 nm (16). Se construyó una curva patrón usando como estándar ácido gálico. Los resultados se expresaron como mg de ácido gálico/100 g de pulpa seca (GAE).

Determinación de flavonoides

Se midieron por colorimetría con cloruro de aluminio y nitrato de aluminio. La absorbancia se leyó a 517 nm y el contenido de flavonoides se expresó como mg catequina/100g liofilizado (17).

Determinación de carotenoides

Se aplicó el método descrito por Biswas et al. En breve, la muestra se mezcló con acetona fría por 15 min a 4°C. El precipitado se re-extrajo repitiéndose todo el proceso anterior. Ambos extractos se mezclaron, se filtraron y se determinó la absorbancia a 449nm. La concentración de carotenoides se deter-

mino por curva de calibración utilizando β -Caroteno como sustancia patrón. Los resultados se expresaron como mg β -Caroteno/100g liofilizado (18).

Cultivo celular

Las células SW480 se obtuvieron de la Colección Europea de Cultivos Celulares Animales (ECACC, Salisbury, UK). Se cultivaron en frascos de 25 cm² en medio DMEM suplementado con 25mM de glucosa, 2mM de L-glutamina, 10% de suero de caballo inactivado, 100U/mL de penicilina, 100 μ g/mL de estreptomomicina y 1% de aminoácidos no esenciales (Invitrogen Corp., Cergy Pontoise, Francia). Las incubaciones se hicieron a 37°C en atmósfera húmeda con 5% de CO₂. El medio de cultivo fue remplazado cada 48 h. Para todos los experimentos, el suero de caballo fue reducido a 3%, y el medio fue suplementado con 10 μ g/mL de insulina, 5 μ g/mL de transferrina y 5 ng/mL de selenio (ITS-defined medium; Gibco, Invitrogen, Cergy-Pontoise, Francia).

Crecimiento celular

Después de 24h de adherencia, las células fueron expuestas a diferentes concentraciones del extracto (50, 100 o 200 μ g/mL) por 48 h y 72 h. Después del tratamiento, las células se recolectaron por tripsinización (0,5% tripsina / 2,6 mM EDTA). Para la estimación de la supervivencia, las células fueron teñidas con azul de tripano (Invitrogen Corp.) y por microscopía óptica se contaron las células teñidas y las que no retuvieron el colorante.

Animales y tratamientos

Ratones hembras de la cepa Balb/c (n=32), obtenidos de la Corporación para Investigaciones Biológicas (CIB), con 6 semanas de edad y 16-24 g de peso, fueron conservados en condiciones adecuadas según las recomendaciones nacionales (Ley 84 de 1989, Res No. 8430 de 1993) e internacionales (Consejo de las Comunidades Europeas y Canadian Council on Animal Care, 1998), a 22-25°C, 12 h luz/12 h oscuridad, con libre acceso al alimento y al agua o al extracto de fruta (ad libitum) (0,3, 0,6 o 1,25% peso/vol) durante 10 semanas, y no se observaron variaciones significativas en el peso entre los grupos durante el período experimental. A la tercera y cuarta semana, la mitad de los animales recibieron una dosis semanal de azoximetano (AOM) vía intraperitoneal (ip) (Sigma-Aldrich, Saint-Quentin Fallavier, France) a una concentración de 10 mg/kg de peso; mientras que la otra mitad del grupo re-

cibió inyección ip de solución salina (NaCl) fisiológica. Todos los animales fueron sacrificados 5 semanas después de la segunda inyección de AOM o NaCl.

Evaluación de focos de criptas aberrantes (FCA)

Para la evaluación de los FCA se tomaron aproximadamente 4 cm de la parte más distal del colon. Cada segmento fue lavado con solución salina fisiológica, cortado, abierto longitudinalmente y fijado con formalina tamponada al 10%. Las muestras fueron teñidas con 0,2% de azul de metileno por 5 min y lavadas con tampón Krebs-Ringer. La lectura se realizó con un objetivo de 10X para identificar la presencia, cantidad y multiplicidad de los FCA. Fueron identificadas como criptas aberrantes aquellas de mayor tamaño, con borde epitelial engrosado y un mayor espacio pericriptal (19).

Análisis estadístico

Los datos son reportados como media + error estándar (SE). Las comparaciones entre controles y grupos tratados se hicieron usando el test de Kruskal-Wallis, con un nivel de significancia de $p < 0,05$ (GraphPad Software, San Diego California, USA).

RESULTADOS

Contenido de fenoles totales, flavonoides y carotenoides

Mediciones previas (datos no mostrados) indicaron que el contenido de carotenoides es estable durante la maduración de la fruta y que el contenido de flavonoides no varía significativamente, por eso se optó por hacer todas las determinaciones de estos metabolitos en la pulpa de la fruta madura. Los resultados de fenoles totales, flavonoides y carotenoides se muestran en la tabla 1.

Efecto antiproliferativo del extracto de mango en células SW480

Las células de adenocarcinoma de colon humano SW480 fueron expuestas por 48 y 72 horas al extracto del mango de azúcar a concentraciones de 50 a 200 μ g/mL. No se observó inhibición del crecimiento

TABLA 1. Metabolitos de la pulpa del mango de azúcar

Fenoles totales (mg ác. gálico/100g)	Flavonoides (mg catequina/100g)	Carotenoides (mg β caroteno/100g)
217,62 \pm 1,35	56,15 \pm 4,36	10.67 \pm 0.19

Media \pm desviación estándar, n=4

celular en las células que no fueron expuestas al extracto (control). En la figura 1 se observa que el crecimiento de las células SW480 disminuyó en forma dosis-tiempo-dependiente. A 50 y 100 $\mu\text{g}/\text{mL}$ el extracto indujo un 15,7% y 21,6% de inhibición después de 72 h respectivamente. A 200 $\mu\text{g}/\text{mL}$, la inhibición del crecimiento de SW480 alcanzó 22,3% a 72 h, pero este efecto no se observó bajo las mismas condiciones después de 48 h de tratamiento y en ambas condiciones (48 h y 72 h) no fue estadísticamente significativo.

Efecto del extracto de mango en la formación de criptas aberrantes en colon de ratón

Se indujo la carcinogénesis en el colon mediante dos inyecciones ip (una semanal) del carcinógeno químico AOM a la cuarta y quinta semana del suministro

del extracto de mango disuelto en agua como líquido de bebida (*ad libitum*) (Figura 2). En la tabla 2 se presenta el número de FCA y el análisis de multiplicidad de criptas luego de diez semanas de suministrar el extracto a los animales con o sin AOM. El colon de los animales inyectados con NaCl no presentó lesiones preneoplásicas en contraste con el grupo de ratones inyectados con AOM en el cual todos exhibieron lesiones preneoplásicas. Se encontró que el extracto de mango disminuyó de manera dosis-dependiente la formación de FCA. En los animales que recibieron extracto de mango al 0,3% se inhibió en más del 60% el número de FCA comparados con el grupo control con AOM ($p=0,05$). Además, el análisis de multiplicidad de criptas por foco indica que el extracto del mango también puede inhibir la hiperproliferación de criptas aberrantes.

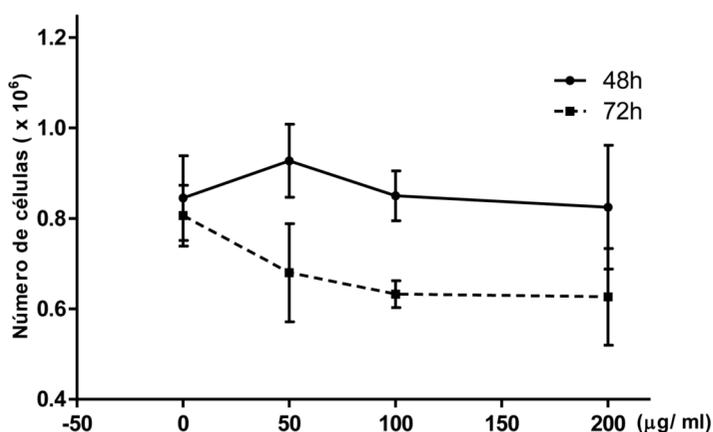


FIGURA 1. Efecto del extracto de pulpa de mango en la proliferación celular de SW480. Las células fueron expuestas a diferentes concentraciones del extracto por 48 h y 72 h. Datos expresados como media \pm error estándar de al menos tres experimentos independientes.

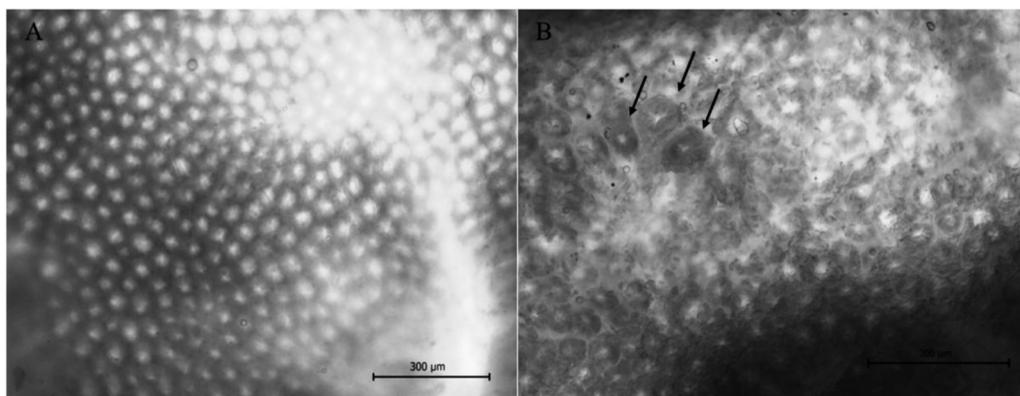


FIGURA 2. Imagen representativa de la superficie de la mucosa del colon distal de ratones inyectados con NaCl (control, A) o con azoximetano (AOM, B) después de la tinción con azul de metileno. Las flechas indican la localización de FCA.

DISCUSIÓN

El presente trabajo tuvo como fin estudiar por primera vez el extracto acuoso completo (no fraccionado) del fruto *Mangifera indica* cv. Azúcar en cuanto al contenido de fitoquímicos y su efecto en el crecimiento de células de adenocarcinoma de colon (tumor primario) SW480 y en la formación de FCA al inicio del proceso carcinogénico inducido en el colon de ratones Balb/c con el agente químico AOM.

El contenido de fitoquímicos en frutas y verduras se ha correlacionado con efectos protectores para la salud. La porción comestible

del mango contiene carotenoides y polifenoles (ácido gálico, taninos hidrolizables, quercetina y mangiferina) que pueden proteger contra el desarrollo de CCO; pero su contenido es variable. Las proporciones de estos componentes cambian de acuerdo con la variedad,

TABLA 2. Efecto del extracto de mango en la formación y multiplicidad de focos de criptas aberrantes (FCA) en el colon distal de ratones inyectados con NaCl (control), con azoximetano (AOM) y ratones inyectados con AOM que recibieron jugo de mango (JM). Los datos se expresan como promedio \pm error estándar del número de FCA y del número de focos que contienen una (1C), dos (2C), tres (3C) y cuatro o más (4C+) criptas aberrantes hiperproliferativas.

Grupo	Tratamiento	# FCA/colon	% inhibición	Multiplicidad de criptas/FCA			
				1C	2C	3C	4C+
1	Control	0	-	0	0	0	0
2	AOM	24 \pm 5	-	14 \pm 3	5 \pm 2	2 \pm 1	4 \pm 1
3	0,3% JM + AOM	8 \pm 3*	66.6%	6 \pm 3	3	1	4
4	0,6% JM + AOM	3 \pm 2	87.5%	3	2	1	1
5	1,25% JM + AOM	0	-	0	0	0	0
6	1,25% JM	0	-	0	0	0	0

*, $P < 0,05$ vs grupo 2, U-Mann Whitney

edad, madurez, clima, suelo, método de cultivo, abonos, lluvias, sistema de riego, entre otros que afectan o modifican la actividad metabólica o expresión de genes involucrados en las vías de síntesis de estos metabolitos secundarios (20-21). En Colombia, además de las variedades comerciales más conocidas (Tommy Atkins, Kent, Van Dyke, Keitt, entre otras), se reportan algunos materiales que pertenecen al grupo de las variedades criollas. Cartagena y Vega (1992) plantean la importancia de los mangos criollos, los cuales se han destacado por su agradable sabor, pero a pesar de su amplia aceptación e importancia en el mercado de las frutas (22), es poco el conocimiento acerca del contenido de compuestos bioactivos.

En este trabajo, inicialmente se analizó el contenido de fenoles totales, flavonoides y carotenoides en *Mangifera indica* cv. Azúcar. En cuanto al contenido de fenoles totales, este es alto considerando que la Corporación Colombiana de Investigación Agropecuaria (CORPOICA) en el 2008 reportó un contenido entre 50 y 200 mg GAE/100g en variedades criollas cultivadas en todo el territorio colombiano (23), la misma apreciación se puede hacer al compararlo con los resultados que reportan otros autores (8 - > 200 mg GAE/100g), pero es similar al de la variedad Ubá cultivada en Brasil (> 200 mg GAE/100g) (9, 20, 24). En cuanto al contenido de flavonoides, su comparación con otros estudios no fue posible debido a que se han utilizado diferentes unidades para reportarlo. El contenido de carotenoides está por encima de los resultados de CORPOICA (2008) (1-4 mg/ 100g) en variedades criollas (23), y del de otras variedades de comercialización mundial como Tommy Atkins y

Haden (> 2 mg / 100g) (20), pero menor que el contenido en las variedades Kent y Keitt (> 20 mg / 100g) (25). Estos resultados indican que la variedad mango de Azúcar es una fuente importante de compuestos bioactivos, con una riqueza superior a la descrita en otras variedades.

Cada fruta representa una combinación cuantitativa y cualitativa única de fitoquímicos que interactúan entre sí y que determinará las actividades biológicas del alimento, de ahí la importancia de evaluar el efecto de la fruta completa (5). Con el fin de conocer si el mango (cv. Azúcar) tiene la capacidad para actuar como un agente bloqueador antes de la iniciación de la carcinogénesis o como un agente supresor durante la progresión de la enfermedad, se estudiaron dos modelos bien establecidos para ensayos con alimentos con potencial quimiopreventivo de CCO (19).

Los cultivos celulares han sido una herramienta útil para estudiar los efectos y mecanismos de los fitoquímicos en cáncer. La línea SW480 de adenocarcinoma de colon ha sido validada como un modelo in vitro de la progresión de CCO y se han obtenido resultados en otros estudios acerca de la actividad anticancerígena de fitoquímicos de frutas (26). En este estudio, luego de 72 h de exposición con el extracto, el número de células fue menor que a las 48 h bajo las mismas concentraciones, y se observó una inhibición dosis dependiente como previamente reportó Noratto et al. (9). Sin embargo, la mayor inhibición fue de 22,3% a una concentración de 200 μ g/mL, y según los criterios del Instituto Nacional de Cáncer de los EUA, un extracto es considerado activo si tiene la capacidad de inhibir el 50% del crecimiento de células cancerosas con una

concentración menor o igual a 30 µg/mL, pero si es mayor a 100 µg/mL es baja (27). Por lo tanto, en este trabajo, la actividad antiproliferativa del extracto de mango contra células SW480, se puede considerar baja, por lo que podría no ser efectivo en la inhibición de la fase de progresión del CCO.

El desarrollo de estrategias de quimiopreención se ha facilitado con el uso del modelo en roedores de carcinogénesis en colon inducido con AOM. Este modelo recapitula los principales eventos clínicos, patológicos y moleculares que ocurren en el CCO esporádico en el humano, incluyendo la formación de FCA (19). En el ensayo *in vivo* se probaron concentraciones del mango de azúcar equivalentes al tamaño de una porción o menos de lo que sugiere el sistema de intercambio de alimentos y la encuesta de situación nutricional (2005), lo que permite concluir que la ingestión de por lo menos 27 g de mango, podría contribuir a disminuir la probabilidad de CCO, pero solo si hace parte de una dieta y hábitos de vida saludables como ha sido recomendado por los expertos (28).

Los resultados en el modelo *in vivo* sugieren que el mango tiene propiedades para inhibir el inicio de la carcinogénesis en el colon, posiblemente atribuible a los compuestos bioactivos presentes como polifenoles y carotenoides. Varios autores coinciden en que el ácido gálico es uno de los principales polifenoles contenidos en la pulpa de mango, seguido por taninos hidrolizables, quercetina y mangiferina (29); y en cuanto a los carotenoides, la violaxantina y el β-caroteno se han identificado como los más abundantes (30). Muchos investigadores han propuesto la mangiferina como el principio activo de los extractos de mango; por su capacidad antioxidante, su potencial como agente quimiopreventivo y otras actividades biológicas demostradas (10), pero es necesario el sinergismo entre los fitoquímicos presentes en la fruta para potenciar la actividad biológica de cada uno (29).

De todos estos fitoquímicos se ha descrito que son potentes antioxidantes, lo que podría beneficiar a la célula aumentando los mecanismos de defensa en el colon para evitar el daño oxidativo que puede generar el proceso carcinogénico desencadenado por el AOM; así como se observó en el hígado de ratas que consumieron la fruta y desarrollaron menos cambios citotóxicos generados por el tratamiento con dimetilhidrazina, un carcinógeno precursor del AOM, optimizando los mecanismos enzimáticos antioxidantes (31).

La quercetina contiene en su estructura un doble enlace en el anillo C y el grupo 4-oxo, los cuales son determinantes estructurales que potencian su acción como antioxidante (32). Estudios han mostrado la inhibición de proteínas-quinasas, ADN topoisomerasas y regulación de la expresión génica modulando la transactivación de receptores nucleares (8, 29). Los ácidos fenólicos por su parte, son considerados donantes de hidrógeno eficientes por tener en su estructura el grupo carboxílico que es fácilmente ionizado, y tienen grupos hidroxílicos adicionales también disponibles para la donación de átomos de hidrógeno como el ácido gálico que contiene tres grupos hidroxílicos, lo que podría explicar su alta contribución al poder antioxidante del mango (*cv.* Ataulfo) (32-33). La presencia de dobles enlaces conjugados en la estructura de los carotenoides es la responsable de que puedan actuar como neutralizadores de radicales libres y de otras especies reactivas de oxígeno (34), y algunos como el β-caroteno, luteína y licopeno se mantienen disponibles en el tracto gastrointestinal durante todo el proceso de digestión (35). Además de los anteriores, el mango también es fuente importante de vitamina C la cual puede actuar en conjunto con otros antioxidantes para protegerlos de la degradación oxidativa lo que resulta en un efecto biológico más prolongado de polifenoles como la quercetina (32).

Los resultados de este trabajo y antecedentes de él, sugieren que la capacidad antioxidante de esta fruta es relevante en la iniciación de la carcinogénesis cuando las especies reactivas del oxígeno y otros carcinógenos pro-oxidantes generan mutaciones en el ADN, por lo que es en esta etapa donde la capacidad antioxidante de los fitoquímicos puede tener un efecto relevante en la actividad anticancerígena de la fruta, y no en la progresión donde se precisan de mecanismos adicionales.

CONCLUSIÓN

Este es el primer estudio que resalta las propiedades anticarcinogénicas de *Mangifera indica cv.* Azúcar y muestra su potencial como agente quimiopreventivo que ayuda a bloquear el inicio de la carcinogénesis en el colon; adicionalmente, nuestro grupo realiza estudios en curso para conocer la capacidad de esta fruta para prevenir la progresión de las lesiones precancerosas en pólipos adenomatosos. Estos hallazgos pueden contribuir al desarrollo de nuevos suplementos o

fitoterapéuticos a base de compuestos bioactivos de esta fruta dirigidos a individuos con lesiones premalignas o para prevenir su recurrencia.

AGRADECIMIENTOS

Este trabajo fue financiado por el Comité para el Desarrollo de la Investigación (CODI) de la Universidad de Antioquia, código 624/convocatoria de mediana cuantía 2011. Agradecemos al bioterio de la Corporación para Investigaciones Biológicas (CIB), al laboratorio de Alimentos Funcionales de la Universidad Nacional de Colombia sede Medellín y a COLCIENCIAS por la beca otorgada a la estudiante de doctorado.

REFERENCIAS

1. GLOBOCAN. Colorectal Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide in 2008. 2008 [cited 2013 Septiembre 20]; Available from: <http://globocan.iarc.fr/factsheet.asp>.
2. Sporn MB. Approaches to prevention of epithelial cancer during the preneoplastic period. *Cancer Res*, 1976. 36(7 PT 2): p. 2699-702.
3. World Cancer Research Fund/American Institute of Cancer Research. Food, Nutrition, Physical Activity, and the Prevention of Colorectal Cancer 2011 Report. 2011, AICR: Washington DC.
4. Shu L, Cheung KL, Khor T, Chen C, Kong AN. Phytochemicals: cancer chemoprevention and suppression of tumor onset and metastasis. *Cancer Metastasis Rev*, 2010. 29(3): p. 483-502.
5. Liu RH. Potential synergy of phytochemicals in cancer prevention: mechanism of action. *J Nutr*, 2004. 134(12 Suppl): p. 3479S-3485S.
6. Xu X, Yu E, Liu L, Zhang W, Wei X, Gao X, et al. Dietary intake of vitamins A, C, and E and the risk of colorectal adenoma: a meta-analysis of observational studies. *Eur J Cancer Prev*, 2013. 22(6): p. 529-39.
7. Peters U, Takata Y. Selenium and the prevention of prostate and colorectal cancer. *Mol Nutr Food Res*, 2008. 52(11): p. 1261-72.
8. Ribeiro S, Schieber A. Bioactive Compounds in Mango (*Mangifera indica* L.), in *Bioactive Foods in Promoting Health*, P.V. Watson R, Editor. 2010, Academic Press: California. p. 507-23.
9. Noratto GD, Bertoldi MC, Krenek K, Talcott ST, Stringheta PC, Mertens-Talcott SU. Anticarcinogenic effects of polyphenolics from mango (*Mangifera indica*) varieties. *J Agric Food Chem*, 2010. 58(7): p. 4104-12.
10. Yoshimi N, Matsunaga K, Katayama M, Yamada Y, Kuno T, Qiao Z, et al. The inhibitory effects of mangiferin, a naturally occurring glucosylxanthone, in bowel carcinogenesis of male F344 rats. *Cancer Lett*, 2001. 163(2): p. 163-70.
11. Percival SS, Talcott ST, Chin ST, Mallak AC, Lounds-Singleton A, Pettit-Moore J. Neoplastic transformation of BALB/3T3 cells and cell cycle of HL-60 cells are inhibited by mango (*Mangifera indica* L.) juice and mango juice extracts. *J Nutr*, 2006. 136(5): p. 1300-4.
12. Manjavacas M. La producción mundial de fruta tropical alcanzará 82 millones de toneladas en 2014. *ValenciaFruits.com* 2012; Available from: <http://www.valenciafruits.com/agrocultivos/general/1152-la-produccion-mundial-de-fruta-tropical-alcanzara-82-millones-de-toneladas-en-2014>.
13. Instituto Colombiano de Normas Técnicas y Certificación ICONTEC. Norma técnica Colombiana 5139. Frutas frescas. Mangos criollos. Especificaciones. 2004, ICONTEC: Bogotá DC.
14. Instituto Colombiano de Normas Técnicas y Certificación ICONTEC. Norma técnica Colombiana 4458. Microbiología de alimentos y de alimentos para animales. Método horizontal para el recuento de coliformes o *Escherichia coli* o ambos. Técnica de recuento de colonias utilizando medios fluorogénicos o cromogénico. 2007, ICONTEC: Bogotá DC.
15. Instituto Colombiano de Normas Técnicas y Certificación ICONTEC. Norma técnica Colombiana 4574. Microbiología de alimentos y alimentos para animales método horizontal para la detección de *Salmonella* spp. 2007, ICONTEC: Bogotá DC.
16. Naranjo M, Vélez T, Rojano B. Actividad antioxidante de café colombiano de diferentes calidades. *Rev Cubana Plant Med*, 2011. 16(2): p. 164-73.
17. Debnath T, Park P-J, Debnath NC, Samad NB, Park HW, Lim BO. Antioxidant activity of *Gardenia jasminoides* Ellis fruit extracts. *Food Chemistry* 2011. 128(697-703).
18. Biswas AK, Sahoo J, Chatli MK. A simple UV-Vis spectrophotometric method for determination of β -carotene content in raw carrot, sweet potato and supplemented chicken meat nuggets. *Food Science and Technology*, 44, 1809 – 1813, 2011. 44: p. 1809-13.
19. Bousserouel S, Lamy V, Gosse F, Lobstein A, Marescaux J, Raul F. Early modulation of gene expression used as a biomarker for chemoprevention in a preclinical model of colon carcinogenesis. *Pathol Int*, 2011. 61(2): p. 80-7.
20. Ribeiro SMR, De Queiroz JH, Lopes ME, Campos FM, Pinheiro M. Antioxidant in Mango (*Mangifera in-*

- dica*L.) Pulp. Plant Foods for Human Nutrition, 2007. 62: p. 13-17.
21. Ribeiro SMR, Barbosa LCA, Queiroz JH, Knodler M, Schieber A. Phenolic compounds and antioxidant capacity of Brazilian mango (*Mangifera indica* L.) varieties. Food Chemistry, 2008. 110: p. 620-26.
 22. García J, Floriano JA, Corredor JP, Bernal JA, Vásquez LA, Sandoval AP, et al. Descripción de las variedades de mango criollo colombiano, CORPOICA, Editor. 2010, Produmedios: Colombia. p. 72.
 23. García J, Floriano JA, Corredor JP, Bernal JA, Vásquez LA, Sandoval AP, et al. Atributos de calidad del mango criollo para la agroindustria, CORPOICA, Editor. 2010, Produmedios: Colombia. p. 72.
 24. Vasco C, Ruales J, Kamal-Eldin A. Total phenolic compounds and antioxidant capacities of major fruits from Ecuador. Food Chemistry, 2008. 111: p. 816-23.
 25. Gonzalez-Aguilar GA, Celis J, Sotelo-Mundo RR, de la Rosa LA, Rodrigo-García J, Alvarez-Parrilla E. Physiological and biochemical changes of different fresh-cut mango cultivars stored at 5 °C. Food Sci Technol Int. , 2008. 43: p. 91-101.
 26. Hewitt RE, McMarlin A, Kleiner D, Wersto R, Martin P, Tsokos M, et al. Validation of a model of colon cancer progression. J Pathol, 2000. 192(4): p. 446-54.
 27. Suffness M, Pezzuto JM. Assays related to cancer drug discovery, in Methods in Plant Biochemistry: Assays for Bioactivity, H. K, Editor. 1990, Academic Press: London. p. 71-133.
 28. Perera PS, Thompson RL, Wiseman MJ. Recent Evidence for Colorectal Cancer Prevention Through Healthy Food, Nutrition, and Physical Activity: Implications for Recommendations. Curr Nutr Rep, 2012. 1: p. 44-54.
 29. Masibo M, He Q. Major Mango Polyphenols and Their Potential Significance to Human Health. CRFSFS, 2008. 7: p. 309-19.
 30. Ornelas-Paz JJ, Yahia EM, Gardea AA, Failla ML. Carotenoid Composition in 'Ataulfo' Mango and Their Bioavailability and Bioconversion to Vitamin A. Acta Hort. , 2010. 2(877): p. 1245-52.
 31. Anilakumar KR, Khanum F, Krishna KRS, Santhanam K. Reduction of dimethylhydrazine-induced cytotoxicity by mango fruit bar: Changes in antioxidant enzymes in rats. Plant Foods for Human Nutrition, 2003. 58: p. 1-11.
 32. Rice-Evans CA, Miller NJ, Paganga J. Structure-antioxidant activity relationships of flavonoids and phenolic acids. Free Radic. Biol. Med., 1996. 20(7): p. 933-56.
 33. Palafox-Carlos H, Yahia EM, González-Aguilar GA. Identification and quantification of major phenolic compounds from mango (*Mangifera indica*, cv. Ataulfo) fruit by HPLC-DAD-MS/MS-ESI and their individual contribution to the antioxidant activity during ripening. Food Chemistry, 2012. 135: p. 105-11.
 34. Robles-Sánchez M, Gorinstein S, Martín-Belloso O, Astiazarán-García H, González-Aguilar G, Cruz-Valenzuela R. Frutos tropicales mínimamente procesados: Potencial antioxidante y su impacto en la salud. Interciencia, 2007. 32(4): p. 227-32.
 35. Vitale AA, Bernatene EA, Pomilio AB. Carotenoides en quimiopreención: Licopeno. Acta Bioquím Clín Latinoam, 2010. 44(2): p. 195-238.

Recibido: 23-01-2014

Aceptado: 28-04-2014