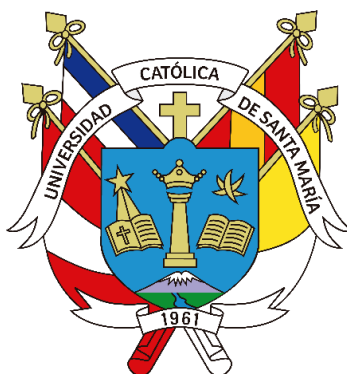


Universidad Católica de Santa María

**Facultad de Ciencias Farmacéuticas, Bioquímicas y
Biotecnológicas**

Escuela Profesional de Farmacia y Bioquímica



**Actividades farmacológicas y componentes fitoquímicos de *ANNONA
MURICATA L.*: Una revisión sistemática**

Tesis presentada por el Bachiller:

Hinojosa Quispe, Omar Henry

ORCID: 0009-0003-6298-9002

para optar el Título Profesional de Químico Farmacéutico

Asesor (a):

Mg. Candia Puma, Mayron Antonio

ORCID: 0000-0002-6328-3840

Arequipa - Perú

2024

UNIVERSIDAD CATÓLICA DE SANTA MARÍA

FARMACIA Y BIOQUIMICA

TITULACIÓN CON TESIS

DICTAMEN APROBACIÓN DE BORRADOR

Arequipa, 11 de Abril del 2024

Dictamen: 005810-C-EPFyB-2024

Visto el borrador del expediente 005810, presentado por:

2015250351 - HINOJOSA QUISPE OMAR HENRY

Titulado:

**ACTIVIDADES FARMACOLÓGICAS Y COMPONENTES FITOQUÍMICOS DE ANNONA MURICATA
L.: UNA REVISIÓN SISTEMÁTICA.**

Nuestro dictamen es:

APROBADO

Título Profesional/Título de Segunda Especialidad/Grado Académico a optar:

QUÍMICO FARMACÉUTICO

**29520165 - TORRES VELA FERNANDO ANTERO
DICTAMINADOR**



**00476696 - BERNABE ORTIZ JULIO CESAR
DICTAMINADOR**



**44327250 - MEDINA PEREZ JEANETH MARISOL
DICTAMINADOR**



Actividades farmacológicas y componentes fitoquímicos de ANNONA MURICATA L.: Una revisión sistemática

INFORME DE ORIGINALIDAD

7 %

INDICE DE SIMILITUD

6 %

FUENTES DE INTERNET

7 %

PUBLICACIONES

7 %

TRABAJOS DEL
ESTUDIANTE

FUENTES PRIMARIAS

1	www.wjgnet.com Fuente de Internet	1 %
2	repositorio.uwiener.edu.pe Fuente de Internet	1 %
3	Submitted to Universidad de San Martín de Porres Trabajo del estudiante	1 %
4	repositorio.unsch.edu.pe Fuente de Internet	1 %
5	Submitted to Universitas Negeri Padang Trabajo del estudiante	1 %
6	journalaprij.com Fuente de Internet	1 %
7	proceedings.unisba.ac.id Fuente de Internet	1 %

Dedicatoria

A mis padres, Maura Quispe Tacuri y Percy Hinojosa Torres, quienes siempre creyeron en mí y me brindaron su amor incondicional, por su apoyo y por motivarme a ser mejor cada día. Su sacrificio y dedicación han sido mi mayor inspiración y motivación para alcanzar mis metas académicas.

A mi hermano, Javier Hinojosa Quispe, por sus palabras de aliento, por el apoyo y por todos los consejos.

A mi prometida, Jessica Barreda por estar a mi lado, por tu paciencia, amor y comprensión. Cada paso de este viaje lo hemos recorrido juntos y es símbolo de nuestro amor.

A mi profesores y mentores, por su orientación y por las enseñanzas que han sido cruciales para mi crecimiento académico y personal.

Finalmente, dedico este logro a todos aquellos que creen en el poder de la educación para transformar vidas y construir un mundo mejor. Que este trabajo contribuya, aunque sea en pequeña medida, a ese ideal compartido.

Agradecimientos

Primero agradecer a Dios por darme salud y por ponerme las personas indicadas, por el día a día y por guiar mi camino para poder alcanzar este logro.

Quiero agradecer a mi familia por creer en mí, por el sacrificio que hicieron para mi formación académica y por alentarme a seguir con mis sueños.

Agradezco a mis profesores y mentores, especialmente a mi asesor al Mtro. Mayron Candia Puma, por compartir su sabiduría, por sus consejos y sobre todo por su apoyo.

Gracias a todos los mencionados anteriormente y a aquellos que, de alguna manera, han sido parte de este proceso. Su apoyo ha sido fundamental y estoy eternamente agradecido por su contribución a este logro.

RESUMEN

La *Annona Muricata L.*, comúnmente conocida como graviola o guanábana, es una planta tropical originaria de América Central y América del Sur, reconocida por sus posibles beneficios para la salud. Esta revisión sistemática investigó una variedad de artículos en bases de datos para examinar principalmente sus propiedades anticancerígenas y antioxidantes, así como otras actividades farmacológicas potenciales, además de sus principales compuestos fitoquímicos.

Los resultados de la revisión revelan que la *Annona Muricata L.* contiene una gama diversa de compuestos fitoquímicos, incluyendo polifenoles como flavonoides (kaempferol, quercetina, miricetina), presentes también en forma de glucósidos, así como catequinas, luteonina y apigenina. Además, se identificaron acetogeninas de permanencia como la annonacina, annonacinona, anomontacina, murisolina, muricatacina y solamina, así como alcaloides como nornuciferina, assimilobina y anonaína, y terpenos como δ -cadineno, α -muuroleno, β -cariofileno, β -guaieno, cadinol, D-limoneno, α -pineno y escualeno.

Se encontró que la *Annona Muricata L.* posee una amplia gama de actividades farmacológicas, destacando su actividad antioxidante, anticancerígena, antiproliferativa y antitumoral en varios tipos de cáncer, principalmente atribuidas a la annonacina y los flavonoides, que inducen la apoptosis mediante la activación de caspasas presentes en la planta. Además, se observaron otras posibles actividades, como antiulcerogénica, gastroprotectora, antiinflamatoria, antidiabética, antibacteriana, antihipertensiva, antihelmíntica, antiparasitaria, hepatoprotectora y cicatrizante, asociadas principalmente a los flavonoides, la annonacina y los terpenos presentes en la *Annona Muricata L.*

En conclusión, *Annona Muricata L.* muestra un potencial farmacológico significativo respaldada por una variedad de compuestos fitoquímicos presentes en la planta. Los resultados resaltan la relevancia de futuras investigaciones para profundizar en el potencial terapéutico de la *Annona Muricata L.* No obstante, es crucial tener en cuenta que la investigación sobre la *Annona Muricata L.* sigue en curso y se requiere más evidencia científica para confirmar sus efectos en la salud humana y su seguridad.

Palabras clave: Guanábana, *Annona Muricata L.*, componentes fitoquímicos, actividades farmacológicas.

ABSTRACT

Annona Muricata L., commonly known as graviola or soursop, is a tropical plant native to Central and South America, recognized for its possible health benefits. This systematic review investigated a variety of articles in databases to mainly examine their anticancer and antioxidant properties, as well as other potential pharmacological activities, in addition to their main phytochemical compounds.

The results of the review reveal that *Annona Muricata L.* contains a diverse range of phytochemical compounds, including polyphenols such as flavonoids (kaempferol, quercetin, myricetin), also present in the form of glycosides, as well as catechins, luteonin and apigenin. In addition, permanence acetogenins such as annonacin, annonacinone, anomontacin, murisolin, muricatacin and solamin were identified, as well as alkaloids such as norruciferin, assimilobin and anonaine, and terpenes such as δ -cadinene, α -muurolene, β -caryophyllene, β -guaiene, cadinol, D-limonene, α -pinene and squalene.

It was found that *Annona Muricata L.* has a wide range of pharmacological activities, highlighting its antioxidant, anticancer, antiproliferative and antitumor activity in various types of cancer, mainly attributed to annonacin and flavonoids, which induce apoptosis through the activation of caspases. present in the plant. In addition, other possible activities were observed, such as antiulcerogenic, gastroprotective, anti-inflammatory, antidiabetic, antibacterial, antihypertensive, anthelmintic, antiparasitic, hepatoprotective and healing, mainly associated with the flavonoids, annonacin and terpenes present in *Annona Muricata L.*

In conclusion, *Annona Muricata L.* shows significant pharmacological potential supported by a variety of phytochemical compounds present in the plant. The results highlight the relevance of future research to delve deeper into the therapeutic potential of *Annona Muricata L.* However, it is crucial to keep in mind that research on *Annona Muricata L.* is still ongoing and more scientific evidence is required to confirm its effects. on human health and safety.

Keywords: Soursop, *Annona Muricata L.*, phytochemical components, pharmacological activities.

ÍNDICE GENERAL

RESUMEN.....	5
ABSTRACT.....	6
ÍNDICE DE TABLAS.....	8
ÍNDICE DE FIGURAS	9
LISTA DE ABREVIATURAS	10
1. INTRODUCCIÓN.....	11
2. OBJETIVOS.....	12
3. METODOLOGÍA.....	12
3.1. Bases de datos.....	12
3.2. Selección de descriptores / cadena de búsqueda.....	12
3.3. Criterios de inclusión y exclusión.....	13
3.4. Selección de estudios	13
4. CUERPO DE LA REVISIÓN.....	14
4.1. Resultados de la estrategia de búsqueda.....	14
4.2. <i>Annona Muricata L.</i>	15
4.2.1. Clasificación taxonómica	16
4.2.2. Descripción botánica	17
4.3. Componentes fitoquímicos de la <i>Annona Muricata L.</i>	19
4.4. Actividades farmacológicas de la <i>Annona Muricata L.</i>	25
4.4.1. Actividad antioxidante	25
4.4.2. Actividad anticancerígena, antiproliferativa y antitumoral	27
4.4.2.1. Posible mecanismo de acción	38
4.4.3. Otras actividades de la <i>Annona Muricata L.</i>	43
5. PERSPECTIVAS FUTURAS	55
6. CONCLUSIONES.....	56
7. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	57

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Clasificación taxonómica de <i>Annona Muricata L.</i>	17
Tabla 2. Descripción botánica de <i>Annona Muricata L.</i>	17
Tabla 3. Resumen de los hallazgos de varios estudios relacionados con su efecto antioxidante de la <i>Annona Muricata L.</i>	28
Tabla 4. Resumen de los hallazgos de estudios relacionados con su efecto anticancerígeno, antiproliferativa y antitumoral en las hojas de <i>Annona Muricata L.</i>	33
Tabla 5 Resumen de los hallazgos de estudios relacionados con su efecto anticancerígeno y antiproliferativa en el fruto de <i>Annona Muricata L.</i>	37
Tabla 6 Resumen de los hallazgos de estudio relacionado con su efecto anticancerígeno, antiproliferativa y antitumoral en las semillas y raíz de la <i>Annona Muricata L.</i>	38
Tabla 7. Resumen de los posibles mecanismos de acción de varios estudios relacionados con su efecto anticancerígeno, antiproliferativa y antitumoral de la <i>Annona Muricata L.</i> ..	41
Tabla 8 Resumen de los hallazgos de varios estudios relacionados con sus otras actividades de la <i>Annona Muricata L.</i>	48

ÍNDICE DE FIGURAS

Fig. 1. Diagrama de flujo de trabajo de revisión sistemática.....	14
Fig. 2 Planta entera (A), hojas (B), tallo (C), flor (D) y fruto (E) de la <i>Annona Muricata</i> L.(97).	15
Fig. 3. <i>Annona Muricata</i> L.. A-B. Sección longitudinal de fruto; C. Frutas maduras; D. Semillas (Fotos: (16))	16
Fig. 4. Estructuras de los principales polifenoles presentes en la <i>Annona Muricata</i> L.....	23
Fig. 5. Estructuras de las principales acetogeninas presentes en la <i>Annona Muricata</i> L.	24
Fig. 6. Estructuras de los principales alcaloides presentes en la <i>Annona Muricata</i> L.	25
Fig. 7. Estructuras de los principales terpenos presentes en la <i>Annona Muricata</i> L.....	26
Fig. 8 Posible mecanismo de su efecto anticancerígeno de la <i>Annona Muricata</i> L. (Elaboración propia).....	42

LISTA DE ABREVIATURAS

ACG	Acetogeninas
TIC	Cromatografía iónica total
GC-MS	Cromatografía de gases-espectrometría de masas
FRAP	Poder de reducción antioxidante del Ión férrico
DPPH	1,1-difenil-2-picrilhidrazilo
RMN	Resonancia magnética nuclear
HPLC	cromatografía líquida de alto rendimiento
ROS	Especies reactivas de oxígeno
MTT	Bromuro de 3-(4,5-dimetiltiazol-2-il)-2,5-difeniltetrazolio
DMBA	7,12-dimetilbencenoantraceno
BPH	Hiperplasia prostática benigna
NO	Óxido nítrico
MPO	Mieloperoxidasa
EGF	Factor de crecimiento epidérmico
TK	Tirosina quinasa
DEN	Dietilnitrosamina
SOD	Superóxido dismutasa
CAT	Catalasa
GSH	Glutación
ER α	Receptor de estrógeno alfa
LDH	Lactato deshidrogenasa
MMP	Pérdida de la membrana mitocondrial
UPLC	Cromatografía líquida de ultra rendimiento
IL-1β	Interleucina 1-beta
TNF-α	Factor de necrosis tumoral alfa
PGE2	Prostaglandina E2

1. INTRODUCCIÓN

La *Annona Muricata L.*, conocida comúnmente como graviola o guanábana, es una planta perenne nativa de las regiones tropicales y subtropicales de Centro y Sudamérica, así como de África Occidental y el Sudeste Asiático. El estado de Bahía en Brasil destaca como el principal productor mundial de guanábana. Pertenecce a la familia Annonaceae, género *Annona*, orden Magnoliales y división Magnoliophyta (1–3). Este árbol, que puede alcanzar alturas de 5 a 8 metros, se caracteriza por sus hojas anchas de color verde oscuro, suaves y brillantes. El fruto espinoso con múltiples ovarios tiene forma ovalada e irregular, mide entre 10 y 30 centímetros de largo y 15 centímetros de grosor, con una pulpa blanca que constituye más del 80% del fruto y contiene agua, azúcares no reductores e hidratos de carbono (3–5).

La *Annona Muricata L.* es rica en compuestos bioactivos y fitoquímicos, presentes en la semilla, pulpa del fruto y hojas. Entre estos compuestos se encuentran alcaloides de isoquinolina y aporfina con propiedades antioxidantes, así como las acetogeninas (ACG) consideradas como el principal compuesto de la especie (6–8). Además, contiene megastigmanes, compuestos fenólicos, vitaminas, amidas y lignanos. Estos compuestos confieren a la *Annona Muricata L.* propiedades farmacológicas diversas, como actividades anticancerígenas (4), larvicidas, antioxidantes, antibacterianas (9), antidiabéticas y antiinflamatorias (2,7,10,11).

En la medicina tradicional, diversas partes de la planta, como la corteza, raíz, semilla y hojas, se utilizan por sus múltiples beneficios para la salud, principalmente mediante decocción (2,12). La *Annona Muricata L.* no solo se ha utilizado como fuente nutritiva, sino que también ha demostrado ser eficaz en el tratamiento de una variedad de enfermedades (9), como el cáncer, gracias a las ACG, que muestran citotoxicidad selectiva contra células cancerosas sin dañar a las células normales (13). Asimismo, se ha observado su efecto antioxidante debido a los polifenoles, capaces de eliminar radicales libres y quelar metales, entre otras actividades farmacológicas (14).

Esta revisión sistemática tiene como objetivo recopilar y analizar la evidencia científica disponible sobre los compuestos fitoquímicos y sus actividades farmacológicas, principalmente sus actividades anticancerígenas y antioxidantes de la *Annona Muricata L.* en la salud humana.

2. OBJETIVOS

Objetivo general:

- Analizar la evidencia científica disponible sobre las actividades farmacológicas y componentes fitoquímicos de *Annona Muricata L.*

Objetivos específicos:

- Objetivo 1: Señalar los componentes fitoquímicos presentes en la *Annona Muricata L.*
- Objetivo 2: Dar a conocer las actividades farmacológicas de la *Annona Muricata L.*, en especial la actividad anticancerígena y antioxidante.
- Objetivo 3: Relacionar los componentes fitoquímicos presentes en la *Annona Muricata L.* con sus actividades farmacológicas.

3. METODOLOGÍA

3.1. Bases de datos

La búsqueda de información de base científica de sus efectos farmacológicos y sus compuestos fitoquímicos de *Annona Muricata L.* se realizaron en bases de datos electrónicas como Scopus, Web of science, Science Direct y Pubmed. El acceso a estas bases se realizó a través de la biblioteca virtual de la Universidad Católica de Santa María. Todos los artículos fueron archivados en el programa Mendeley 2.61.1. Los estudios considerados en esta revisión sistemática abarcaron el período desde el 2012 hasta el 2022 y se centraron en experimentos *in vivo* e *in vitro* en animales, disponibles en idioma inglés.

3.2. Selección de descriptores / cadena de búsqueda

El término de búsqueda fue el siguiente: “*Annona Muricata L.*” OR “soursop” OR “graviola” AND “phytochemistry” OR “phytochemical constituents” AND “pharmacological effects” OR “biological activities”. Se estableció como criterio que los artículos debían ser de acceso público. Se consideraron los artículos científicos publicados entre 2012 y 2022. Las palabras clave se limitaron al idioma

inglés. Además, se llevó a cabo una búsqueda manual en las referencias bibliográficas de los artículos científicos encontrados.

3.3. Criterios de inclusión y exclusión

Los criterios de inclusión de los artículos fueron los siguientes:

- 2.3.1. Artículos de bases científicas señaladas
- 2.3.2. Tipo de publicación - artículos originales de revistas
- 2.3.3. Artículos en inglés.
- 2.3.4. Los artículos deben presentar la información requerida (autor, año de publicación, diseño de estudio, medicina tradicional, actividad farmacológica, compuestos fitoquímicos y resultados).

Como criterios de exclusión fueron los siguientes:

- 2.3.5. Revisiones
- 2.3.6. Meta-análisis
- 2.3.7. Artículos de texto completo no encontrados en las bases de datos

3.4. Selección de estudios

La selección de los estudios científicos se realizó en tres pasos. En primer lugar, se descartaron los artículos duplicados, los escritos en idiomas distintos al inglés, las revisiones y los meta-análisis. En segundo lugar, se analizaron los títulos y resúmenes de los estudios seleccionados utilizando la estrategia de búsqueda. Por último, se obtuvieron los artículos completos de todos los estudios potencialmente relevantes y de aquellos en los que el título o el resumen no proporcionaba suficiente información para decidir claramente si debían ser incluidos o no. De los estudios científicos seleccionados, se extrajeron datos como los autores, el año de publicación, el diseño del estudio, la actividad farmacológica, los compuestos fitoquímicos y los resultados.

4. CUERPO DE LA REVISIÓN

4.1. Resultados de la estrategia de búsqueda

En esta investigación se implementó un proceso metodológico para llevar a cabo un análisis exhaustivo sobre las propiedades farmacológicas y los compuestos fitoquímicos presentes en *Annona Muricata L.* (**Fig. 1**).

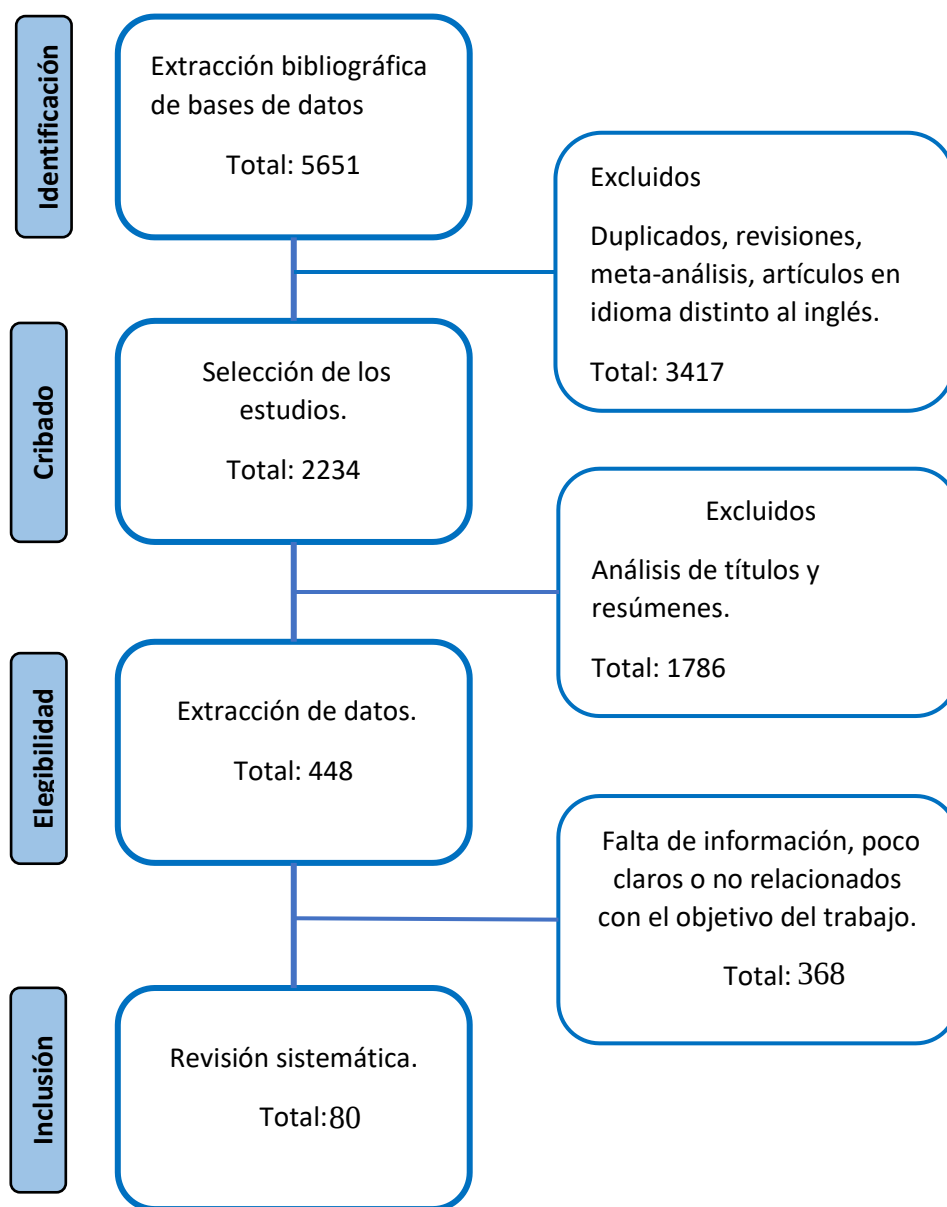


Fig. 1. Diagrama de flujo de trabajo de revisión sistemática.

4.2. *Annona Muricata L.*

La *Annona Muricata L.*, conocida comúnmente como guanábana o graviola, es una planta originaria de las zonas cálidas y húmedas de América. Destaca por la producción de frutos grandes y sabrosos, además de por sus atribuidas propiedades curativas. La **Fig. 2** ilustra tanto la planta en su totalidad como sus componentes individuales. Este árbol es apreciado no solo por su fruto delicioso, sino también por sus posibles beneficios médicos. Sus frutos son ampliamente utilizados en la cocina tropical y se valoran como una excelente fuente de nutrientes. La **Fig. 3** muestra el fruto y sus semillas. Además, diversas partes de la planta, como las hojas y las raíces, han sido empleadas en la medicina tradicional en algunas culturas debido a sus propiedades terapéuticas potenciales, aunque se requiere de más investigación científica para confirmar estos efectos beneficiosos (15–17).

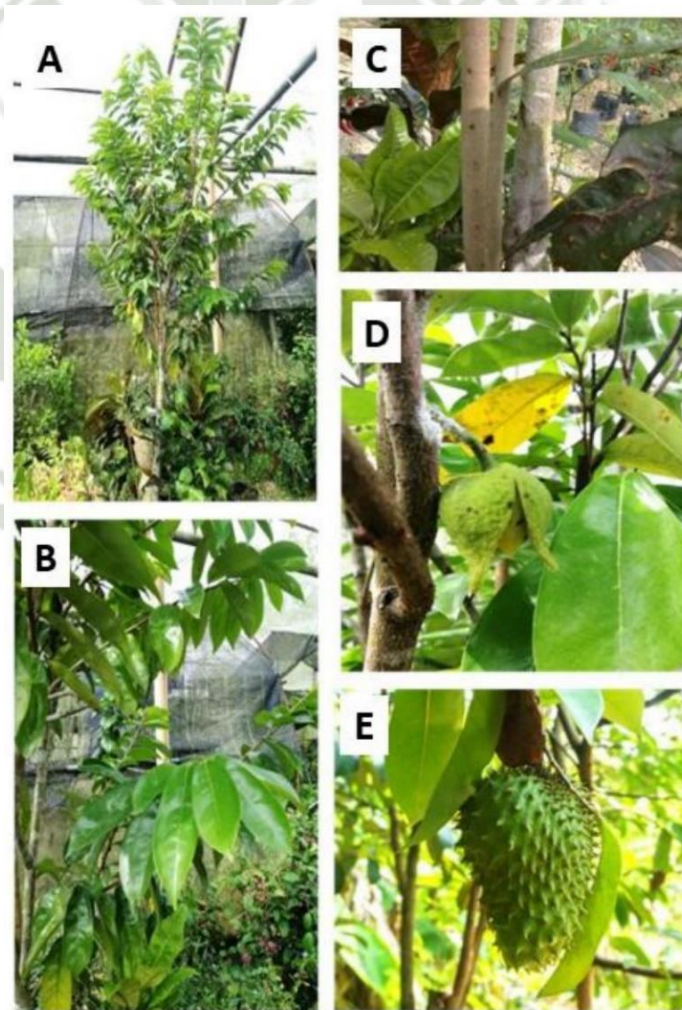


Fig. 2 Planta entera (A), hojas (B), tallo (C), flor (D) y fruto (E) de la *Annona Muricata L.*(97).



Fig. 3. *Annona Muricata* L.. A-B. Sección longitudinal de fruto; C. Frutas maduras; D. Semillas (Fotos: (16))

4.2.1. Clasificación taxonómica

La **Tabla 1** muestra la clasificación taxonómica de la *Annona Muricata* L. (15,17):

Tabla 1. Clasificación taxonómica de *Annona Muricata* L.

Dominio	Eukaryota (Eucariota)
Reino	Plantae (Plantas)
Subreino	Tracheobionta (Plantas vasculares)
División	Magnoliophyta (Angiospermas)
Clase	Magnoliopsida (Dicotiledóneas)
Orden	Magnoliales
Familia	Annonaceae
Género	Annona L.
Especie	<i>Annona Muricata</i> L.

4.2.2. Descripción botánica

La *Annona Muricata* L. es un árbol tropical que pertenece a la familia Annonaceae. A continuación, en la **Tabla 2** se muestra la descripción botánica de la *Annona Muricata* L.:

Tabla 2. Descripción botánica de *Annona Muricata* L.

Hojas y tallos	Las hojas de esta planta son alternas y pueden tener forma obovada o elíptica, con longitudes que van desde 7.6 hasta 15.2 cm y anchos de 2.5 a 7.6 cm (18,19). Poseen haces vasculares cubiertos por una cutícula gruesa, fibras de floema, colénquima, parénquima picado, glóbulos de aceite, tejido esponjoso en disposición empalizada y mesófilo, así como tricomas unicelulares y estomas (15). Presentan un color verde oscuro brillante y carecen de vellosidades. Su aroma es fuerte y acre. Sus peciolo de las hojas son cortos, son longitudes que oscilan entre 3y 10 mm y no presentan pelos (18,19).
-----------------------	--

	Sus tallos de esta planta, son redondas, son ásperos y son color marrón oscuro (18,19).
Flores	Las flores de la <i>Annona Muricata L.</i> son solitarias, de forma cónica, y pueden medir hasta 5 cm de longitud. Son de color amarillo pálido y emiten un aroma dulce y agradable. (18,20) Los pistilos pueden ser de color blanco y estrechos que miden aproximadamente 5 mm de longitud (18,20).
Fruto y semilla	Los frutos son grandes, carnosos y ovoides, tienen forma de corazón. Se presentan inicialmente de color verde oscuro cuando están inmaduros y adquieren una tonalidad más clara a medida que maduran. Su cáscara, de color blanco, exhibe áreas romboidales con espinas curvadas en el centro, como se muestra en la Fig. 3. Además, tiene sabor ácido y aromático (15,19–21). La pulpa es de color blanco cremoso y tiene una textura jugosa. Puede alcanzar un peso de 2.5 a 4 kg y dimensiones que van desde 15.5 hasta 17 cm de largo y de 26.5 a 28 cm de ancho.(15). Posee entre 127 y 170 semillas negras, como se ilustra en la Fig. 3, las cuales son duras y tienen dimensiones que oscilan entre 1 y 2 cm de largo y de 0.33 a 0.59 cm de ancho (15).
Árbol	El árbol de <i>Annona Muricata L.</i> puede alcanzar alturas de hasta 8 metros, aunque a menudo se mantiene más bajo. Su forma es generalmente compacta y redondeada (16).
Hábitat	Este árbol es nativo de regiones tropicales de América, pero se ha cultivado en muchas partes del mundo con climas cálidos y húmedos. Se adapta bien a suelos fértiles y bien drenados, y prefiere temperaturas cálidas y una buena cantidad de humedad. (18,22)

4.3. Componentes fitoquímicos de la *Annona Muricata* L.

La *Annona Muricata* L. es objeto de extensos estudios debido a sus propiedades potenciales, las cuales se atribuyen a la presencia de una diversidad de fitoquímicos distribuidos en varias partes de la planta, que van desde las hojas hasta la cáscara y las semillas.

Un análisis cualitativo de los fitoquímicos en el extracto etanólico de las hojas de *Annona Muricata* L. reveló la presencia de una variedad de compuestos, incluyendo alcaloides, saponina, flavonoides, taninos, glucósido cardíaco, azúcar reductor, fenoles y triterpenos (23). Además de estos compuestos otro estudio detectó a través de cromatografía de gases del extracto metanólico de las hojas de *Annona Muricata* L. la presencia de esteroides (24). Estos compuestos bioactivos se han asociado con la eficacia antiproliferativa observada en el extracto, lo que sugiere su potencial para contrarrestar los efectos cancerígenos causados por carcinógenos (23). En otro estudio, se identificaron compuestos fenólicos y flavonoides tanto en la pulpa como en el polvo seco rehidratado de *Annona Muricata* L. No se observaron diferencias significativas en la cantidad de estos compuestos entre ambas muestras. Además, en términos de actividad antioxidante, tanto la pulpa como el polvo rehidratado mostraron una capacidad antioxidante similar, según los resultados de los ensayos FRAP y DPPH. Estos hallazgos sugieren que el polvo rehidratado podría ser una opción más durable y adecuada para la conservación, ya que retiene los compuestos bioactivos presentes en *Annona Muricata* L. (25).

En un estudio, encontraron que la cáscara de *Annona Muricata* L. exhibe la mayor concentración de polifenoles (187.32 mg/g de materia seca), seguida por la semilla (36.15 mg/g) y, por último, la pulpa (33.24 mg/g) (26). De manera similar, otro estudio analizó el contenido total de polifenoles y flavonoides en las raíces, ramas y hojas de *Annona Muricata* L. empleando dos tipos de extractos: uno en 80 % de metanol y otro en agua destilada. En el extracto de metanol, las raíces presentaron la mayor concentración de polifenoles, seguidas por las hojas y las ramas. Respecto al contenido de flavonoides, las hojas registraron la mayor cantidad, seguidas de las raíces y las ramas. En ambos casos, el extracto de metanol mostró una concentración superior (27). Por otro lado, en otro estudio descubrieron

que las hojas de *Annona Muricata L.* contienen kaempferol (28). Además, mediante la técnica de HPLC, se identificaron los principales compuestos del extracto de las hojas de *Annona Muricata L.* como la rutina y la catequina (29). Por otro lado, utilizando UPLC, en otro estudio detectaron flavonoles en el extracto acuoso de sus hojas, siendo quercetina-3-O-rutinósido y kaempferol-3-O-rutinósido los principales (30). También en otra investigación mediante cromatografía líquida de alta resolución en la pulpa de *Annona Muricata L.*, identificaron flavonoides, destacando la luteolina como el compuesto más abundante, seguida de la miricetina y la apigenina (31).

Todos estos estudios revelan la presencia predominante de polifenoles, especialmente flavonoides, en los extractos de *Annona Muricata L.* Entre los flavonoides, se detectan principalmente flavonoles como el kaempferol, la quercetina y la miricetina, los cuales se presentan mayormente en forma de glucósidos como la quercetina-3-O-rutinósido, kaempferol-3-O-rutinósido y la rutina. También se detecta la presencia de la catequina, un flavan-3-ol, así como luteonina y apigenina, que pertenecen al grupo de las flavonas. La **Fig. 4** muestra las estructuras de los principales polifenoles presentes en la *Annona Muricata L.*

Los flavonoides constan de dos anillos de fenilo (Anillo A y B) conectados a un anillo heterocíclico (Anillo C). Las flavonas tienen un doble enlace entre C2 y C3 en el esqueleto de flavonoide, sin sustitución en C3 y oxidadas en C4, los flavonoles se diferencian de las flavonas por un grupo hidroxilo en C3; además se debe destacar que su glicosilación se da principalmente en la posición 3 del anillo C, este proceso le confiere mayor solubilidad. En cambio los flavanoles no tienen un doble enlace entre C2 y C3 y también poseen un grupo hidroxilo en C3 (32,33).

El extracto bioactivo de etanol de *Annona Muricata L.* fue sometido a HPLC semipreparativa de fase inversa, lo que resultó en el aislamiento de una acetogenina, la muricatacina (34). En una investigación similar, se identificaron compuestos como annonacina, annonacinona, annomontacina y murisolina en las semillas de *Annona Muricata L.* Además, se aislaron dos nuevas acetogeninas de las hojas de esta planta: cis-corossolona y annocatalina, junto con annonacina, annonacinona, solamina. Estas nuevas acetogeninas demostraron actividad citotóxica frente a líneas celulares de hepatoma humano (35).

Las acetogeninas son una clase de metabolitos especializados C35/C37 derivados de ácidos grasos de cadena larga (C32/C34), que forman hasta 3 anillos THF. Se han descrito ACG lineales, o con anillo THF central, dobles enlaces y grupos cetona, además un anillo lactona, en uno de los extremos de la molécula, completa la estructura hasta C37. Los ACG se dividen en ACG lineales, mono-THF, bis-THF, tri-THF, epoxi y THP. Los estudios anteriores revelan la presencia de diferentes acetogeninas. Dentro de las acetogeninas mono-tetrahidrofuran presentes en la *Annona Muricata L.* tenemos principalmente a la annonacina, annonacinona, anomontacina, murisolina y muricatacina. La **Fig. 5** muestra las estructuras de las principales acetogeninas presentes en la *Annona Muricata L.*

La *Annona Muricata L.* también contiene alcaloides. En un estudio estos alcaloides fueron separados mediante cromatografía del extracto de la cáscara, generando una fracción enriquecida con pares de alcaloides de aporfina. Además, se identificaron en la cáscara del fruto de esta planta la normuciferina, assimilobina y anonaína mediante RMN. (36). La **Fig. 6** muestra las estructuras de los principales alcaloides presentes en la *Annona Muricata L.*

En un estudio, se llevó a cabo una evaluación exhaustiva de la composición química de los aceites esenciales extraídos de la pulpa del fruto y las hojas de *Annona Muricata L.* Estos aceites esenciales fueron obtenidos mediante hidrodestilación y se procedió a identificar sus componentes fitoquímicos mediante cromatografía de gases. Se observó una concentración destacada de terpenos y terpenoides, como el δ -cadineno (22.58 %) y el α -muuroleno (10.64 %), ambos sesquiterpenos, en el aceite esencial de las hojas. Asimismo, se identificaron diterpenos (6.51 %), tales como el τ -cadinol y junto con α -cadinol y otro sesquiterpeno como el β -cariofileno. Además, se encontraron monoterpenos, como el D-limoneno y el α -pineno (37) (38). Otros compuestos terpénicos identificados incluyeron escualeno (un triterpeno) y otro sesquiterpenos, el β -guaieno. Además, en el aceite esencial de la pulpa de la *Annona Muricata L.* se identificó la presencia de fenilacetaldehído, siendo este el único aldehído presente (37) (38). La **Fig. 7** muestra las estructuras de los principales terpenos presentes en la *Annona Muricata L.*

Los terpenos y terpenoides son compuestos orgánicos que se componen principalmente de unidades básicas conocidas como isoprenos, con una fórmula

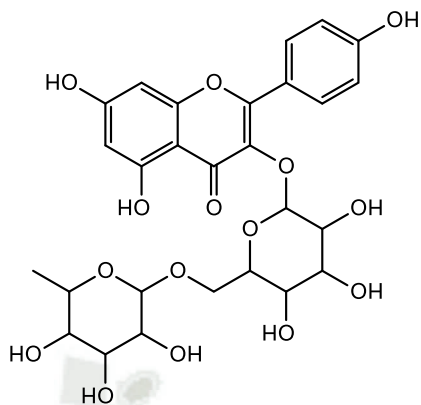
química C_5H_8 . Los monoterpenos consisten en dos unidades de isopreno, lo que les confiere una estructura molecular de 10 átomos de carbono, mientras que los sesquiterpenos constan de tres unidades de isopreno, totalizando 15 átomos de carbono. Los diterpenos, por su parte, están formados por cuatro unidades de isopreno, lo que les otorga una estructura molecular de 20 átomos de carbono. Finalmente, los triterpenos están constituidos por seis unidades de isopreno, resultando en una estructura molecular de 30 átomos de carbono (39).

En otro estudio, se detectaron otros compuestos fitoquímicos en el extracto de la fruta de *Annona Muricata L.* mediante el uso de un espectrómetro de masas. Los componentes principales identificados mediante espectrometría de masas incluyeron éter de pentaquis, carboxilato de propildecil ciclopropano, dodecacarbonilo de trirutenio, N-acetilimino dimetilsulfurano, manopiranos, piranona, carbohidrazida, tetracarbonilo de níquel, ácido benzoico, ácido fórmico, etenil éster y propanotriol, 1-acetato (40).

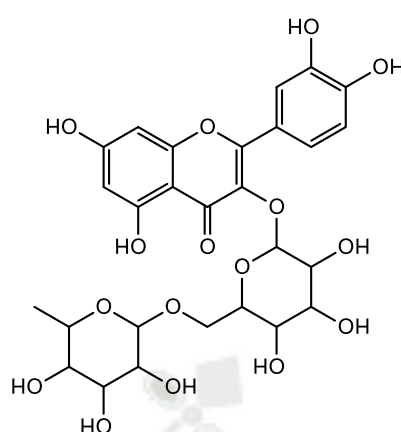
Por otro lado, mediante la técnica de cromatografía de gases-espectrometría de masas (GC-MS) aplicada al extracto metanólico de las hojas de la *Annona Muricata L.*, se han identificado múltiples compuestos con variadas propiedades benéficas. En este análisis se detectaron 4H-pirano-4-ona, reconocido por sus propiedades antimicrobianas y antiinflamatorias, 2,3-dihidro-3,5-dihidroxi-6, conocido por sus propiedades antioxidantes, ácido tetradecanoico, reconocido por sus propiedades anticancerígenas, antioxidantes y antiinflamatorias, 3,7,11,15-tetrametil-2-hexadecen-1-ol, con propiedades antioxidantes y antiinflamatorias, ácido hexadecanoico, éster metílico, con propiedades antioxidantes y como inhibidor de la alfa reductasa, ácido n-hexadecanoico, con propiedades antioxidantes y como inhibidor de la 5-alfa reductasa, fitol, con propiedades anticancerígenas, y ácido octadecanoico, con propiedades antibacterianas y antifúngicas. Estos componentes se asocian con diversas actividades presentes en la *Annona Muricata L.* (41).

POLIFENOLES

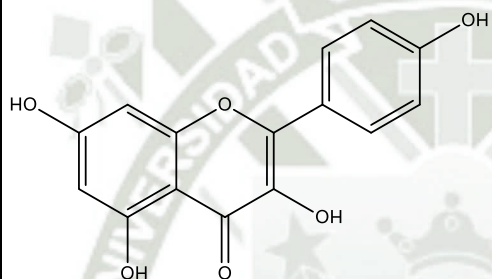
Kaempferol-3-O-rutinósido



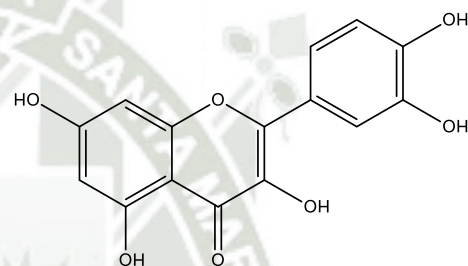
Quercetina-3-O-rutinósido



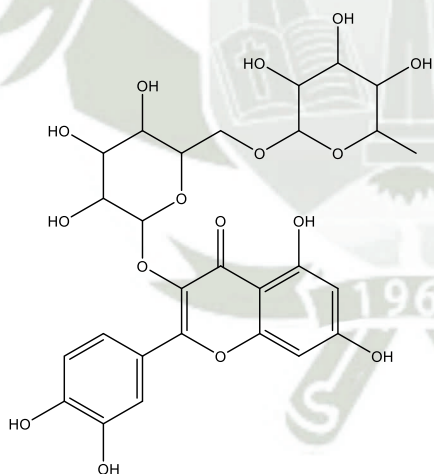
Kaempferol



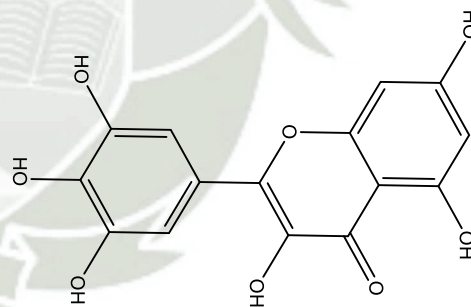
Quercetina



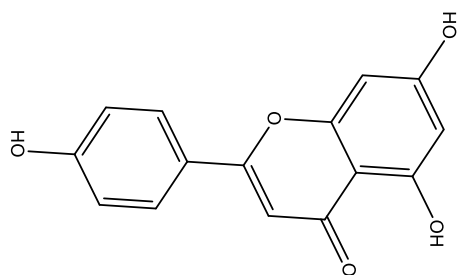
Rutina



Miricetina



Luteolina



Apigenina

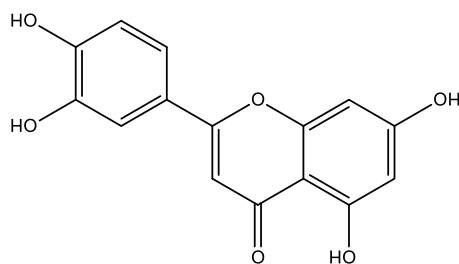


Fig. 4. Estructuras de los principales polifenoles presentes en la *Annona Muricata* L.

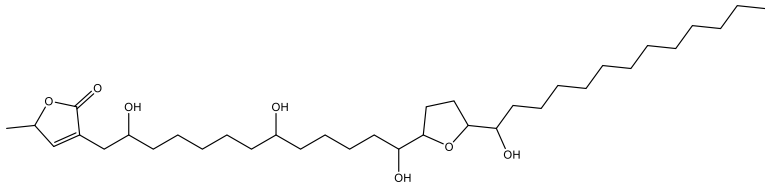
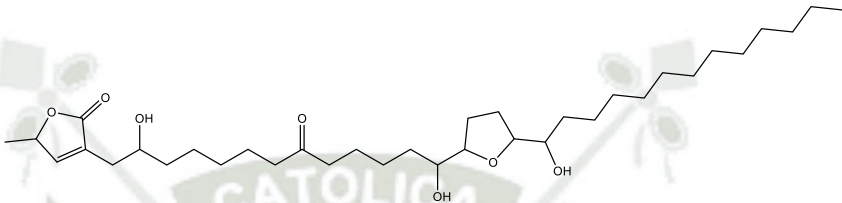
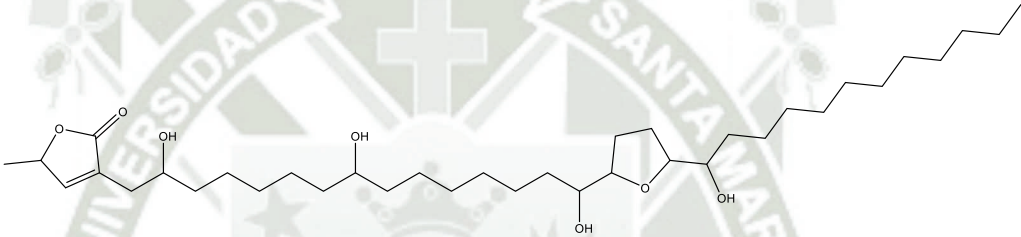
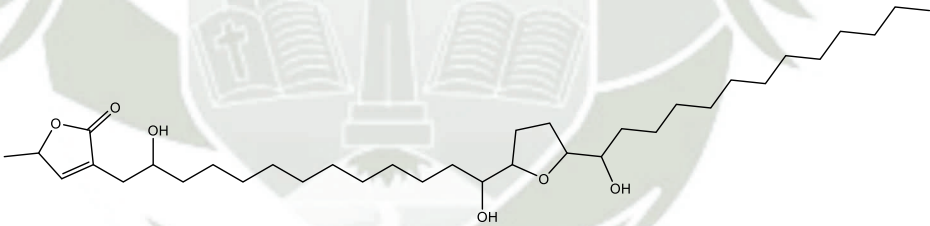
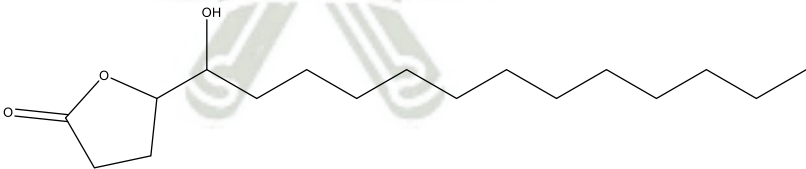
ACETOGENINAS Annonacina 
Annonacinona 
Anomontacina 
Murisolina 
Muricatacina 

Fig. 5. Estructuras de las principales acetogeninas presentes en la *Annona Muricata L.*

Además de contener compuestos fitoquímicos, la *Annona Muricata L.* también presenta compuestos volátiles. Se identificaron numerosos compuestos, siendo los principales el (E)-2-hexenoato de metilo, hexenoato de metilo y linalool (42).

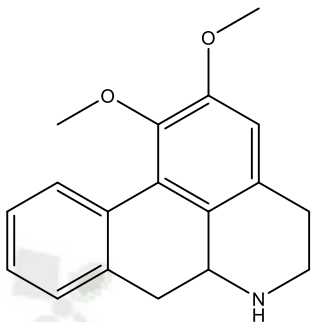
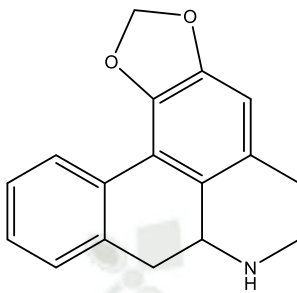
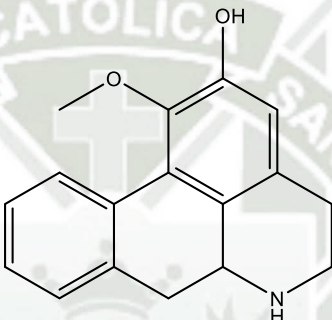
ALCALOIDES	
Asimilobina 	Anonaína 
Nornuciferina 	

Fig. 6. Estructuras de los principales alcaloides presentes en la *Annona Muricata L.*

4.4. Actividades farmacológicas de la *Annona Muricata L.*

4.4.1. Actividad antioxidante

La actividad antioxidante de la *Annona Muricata L.* es de gran importancia debido a los beneficios que puede aportar a la salud humana. Los antioxidantes son compuestos que ayudan a proteger las células del daño causado por los radicales libres, que son moléculas inestables que pueden dañar el ADN, las proteínas y los lípidos en el cuerpo. La *Annona Muricata L.* destaca por su actividad antioxidante gracias a su contenido fitoquímico. La **Tabla 3** muestra el resumen de diversos estudios incluidos en esta revisión.

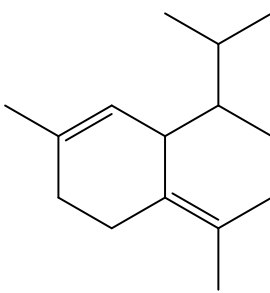
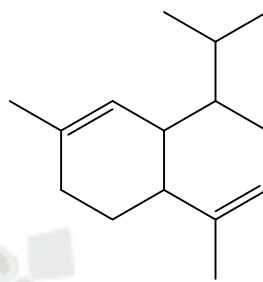
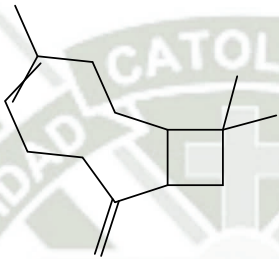
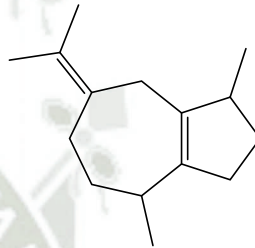
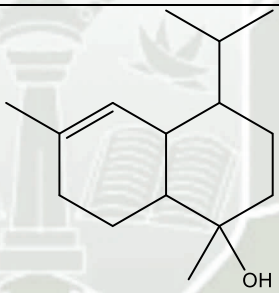
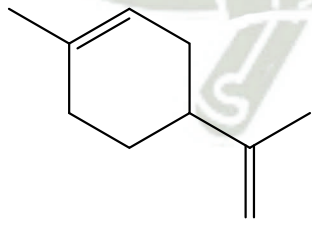
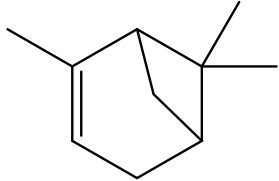
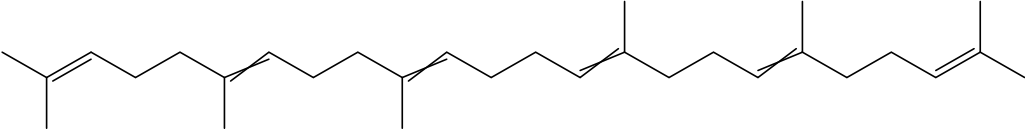
TERPENOS Y TERPENOIDES	
Sesquiterpenos	
δ -cadineno 	α -muuroleno 
β -cariofileno 	β -guaiieno 
Diterpenos	
cadinol 	
Monoterpenos	
D-limoneno 	α -pineno 
Triterpeno	
Escualeno 	

Fig. 7. Estructuras de los principales terpenos presentes en la *Annona Muricata* L.

Los componentes bioactivos encontrados en el extracto de acetato de etilo de las hojas de la *Annona Muricata L.*, específicamente el kaempferol-3-O-glucósido y el 1-(4-hidroxifenil)-3-fenilpropan-1-ona, también demostraron una notable capacidad antioxidante al mostrar una fuerte capacidad de eliminación del radical 1,1-difenil-2-picrilhidrazilo (DPPH) (43).

Además, un estudio demostró que el extracto etanólico de las hojas exhibió una capacidad de inhibición del radical DPPH tanto a concentraciones de 20 µg/ml como a 200 mg/ml, lo que indica claramente que el extracto obtenido de la *Annona Muricata L.* posee actividad antioxidante (44). Asimismo, en otro estudio el extracto de la *Annona Muricata L.* mostró una mayor su actividad antioxidante (14).

Por otro lado, en un estudio utilizando HPLC, se identificaron los compuestos fitoquímicos del extracto metanólico y acuoso de las hojas de *Annona Muricata L.*. Entre estos compuestos se encontraron la luteolina, la homoorientina, la tangeretina, la quercetina, la daidzeína, el galato de epicatequina, la emodina y el ácido cumárico. Observaron que estos compuestos estaban presentes en cantidades más altas en comparación con otros compuestos, a estos compuestos se le atribuye la actividad antioxidante. El análisis cuantitativo con DPPH, reveló una eliminación significativa de radicales libres de manera dependiente de la dosis en ambos extractos, y cualitativamente el extracto metanólico mostró mayores potenciales de eliminación de radicales libres, esto posiblemente podría deberse a la presencia de diferentes fitoquímicos eluidos en los dos disolventes diferentes (45).

También, en otro estudio estudiaron el extracto de las hojas y la pulpa de *Annona Muricata L.*, la hoja neutralizo el radical DPPH con más efectividad ya que mostró un valor de inhibición de $23,61 \pm 0,42$ mmol TE / g y se le relaciona a sus componentes fenólicos presentes en la *Annona Muricata L.* al reducir los niveles de radicales libres (46).

4.4.2. Actividad anticancerígena, antiproliferativa y antitumoral

El cáncer es una enfermedad que afecta a millones de personas en todo el mundo y representa una de las principales causas de morbilidad y mortalidad. Su importancia radica en su capacidad para causar un gran sufrimiento a nivel individual y colectivo.

Tabla 3. Resumen de los hallazgos de varios estudios relacionados con su efecto antioxidante de la *Annona Muricata L.*.

Parte de la planta	Extracto	Componente	Principales resultados	Bibliografía
Hojas	Acetato de etilo	kaempferol-3-O-glucósido	Elimina radicales del DPPH, IC ₅₀ = 13,41 ± 0,64 µg/mL	(43)
		1-(4-hidroxifenil)-3-fenilpropan-1-ona	Elimina radicales del DPPH, IC ₅₀ = 7,42 ± 0,90 µg/mL	
Hojas	Hexano (H) Diclorometano (D) Metanol (M)	Annonacina	Eleva las enzimas de defensa antioxidante la SOD y CAT	(44)
Hojas	Metanólico	-	Elimina radicales del DPPH con un valor IC ₅₀ de 119 ug	(45)
Hojas	Acetato de etilo	Polifenoles	Elimina radicales de DPPH, IC ₅₀ = 4,3 ± 0,7 ug/mL	(14)
	N-butanol	Polifenoles	Elimina radicales de DPPH, IC ₅₀ = 9,3 ± 0,8 ug/mL	

En este contexto, la actividad anticancerígena de la *Annona Muricata L.* se vuelve relevante y prometedora. La *Annona Muricata L.* ha sido objeto de interés

en la investigación científica debido a sus potenciales propiedades anticancerígenas, antiproliferativas y antitumorales. Numerosos estudios han sugerido que los compuestos bioactivos presentes en la *Annona Muricata L.*, como las acetogeninas anonáceas, pueden inhibir la proliferación de células cancerosas y reducir el crecimiento de tumores.

Diversos estudios, tanto *in vivo* como *in vitro*, han demostrado que los extractos de *Annona Muricata L.* poseen efectos anticancerígenos contra el cáncer de mama. La mayoría de los estudios están realizados en la línea celular MDA-MB-231 (47)(48), MCF-7 (49)(48)(50) y 4T1 (48)(51), atribuidos principalmente a su componente bioactivo, la annonacina.

En un estudio utilizando un extracto hidrometanólico tanto de la pulpa como de las hojas de *Annona Muricata L.*, se evidenció la capacidad de detener el crecimiento de las células MCF-7 del cáncer de mama. Es importante destacar que el extracto de las hojas de *Annona Muricata L.* presenta una mayor concentración de annonacina y parece inducir la apoptosis a través de un mecanismo independiente de las caspasas 3, implicando la acumulación de especies reactivas de oxígeno (ROS). Sin embargo, se observa una mayor genotoxicidad en las hojas de *Annona Muricata L.* en comparación con la pulpa (49). La mayor concentración de anonacina en las hojas explica su mejor actividad anticancerígena. La **Tabla 4** muestra el resumen de los hallazgos de estudios relacionados al efecto anticancerígeno, antiproliferativo y antitumoral en las hojas de *Annona Muricata L.*. En otro estudio se demostró que la fracción de acetato de etilo (2.86 ug/ml) de la hoja de la *Annona Muricata L.* induce a la apoptosis y combate la proliferación de la línea celular MCF-7 del cáncer de mama (50). Además, de manera similar en otro estudio en donde también evaluaron el extracto de acetato de etilo de las hojas de la *Annona Muricata L.*, a una concentración de 10ug/ml, demostró la inhibición en el crecimiento de las células BT-20 del cáncer de mama triple (52).

En una investigación sobre el extracto acuoso de las hojas de *Annona Muricata L.*, se llevó a cabo una evaluación utilizando ensayos de bromuro de 3-(4,5-dimetiltiazol-2-il)-2,5-difeniltetrazolio (MTT), que revelaron una notable disminución en la viabilidad de las células de cáncer de mama después de 48 horas de exposición a concentraciones crecientes (0, 50, 100 y 200 µg/mL). Este extracto exhibió citotoxicidad dependiente de la dosis y logró inhibir la proliferación celular

en estas células dentro de las 48 h. Además, se observó una reducción en la motilidad celular y la capacidad invasiva, particularmente en la línea celular MDA-MB-231 (47).

En otro estudio sobre el extracto acuoso de las hojas de *Annona Muricata L.* (AMCE), se destacó su selectividad en la citotoxicidad, siendo más efectivo en las células MCF-7 en comparación con las células 4T1 y MDA-MB-231, conocidas por su asociación con el cáncer de mama. Asimismo, se llevó a cabo un estudio en la línea celular 4T1, reconocida por su agresividad, donde la *Annona Muricata L.* indujo la apoptosis de estas células. Estos hallazgos sugieren que el AMCE podría representar un candidato prometedor para el tratamiento del cáncer de mama. Además, en un ensayo *in vivo*, se observó una reducción en el tamaño y peso del tumor tratado con AMCE, así como una disminución en los niveles de óxido nítrico y malondialdehído en el tumor (48). De manera similar, en otro estudio en donde utilizaron la misma línea celular, 4T1, el extracto etanólico de las hojas de la *Annona Muricata L.* demostró su capacidad inhibitoria dependiente de la dosis, en un rango de 10 a 30 mg/kg (51).

Se han realizado diversas investigaciones en ratones hembras que respaldan el efecto anticancerígeno atribuido a la *Annona Muricata L.* (53)(54). En un estudio, ratones hembras inducidos con 7,12-dimetilbencenoantraceno (DMBA) para desarrollar cáncer de mama exhibieron un efecto antiproliferativo significativo tras recibir tratamiento con extracto etanólico de las hojas de *Annona Muricata L.* a una concentración de 100mg/ml. Estos resultados sugieren que el extracto de *Annona Muricata L.* podría ser considerado como una medida preventiva contra el cáncer de mama (53). En otro estudio similar, se evaluó las semillas en un extracto metanólico de *Annona Muricata L.*, observándose mejor efecto en este extracto en comparación con la pulpa de la fruta con una inhibición de ~80 % a una concentración de 320 µg/ml. Además, se registró una reducción significativa en los niveles séricos de malondialdehído, un indicador de daño oxidativo, mientras que los niveles de glutatión reducido, un antioxidante endógeno, aumentaron significativamente (54).

Varios estudios destacan la actividad anticancerígena de la *Annona Muricata L.* contra el cáncer de colon, especialmente en las líneas celulares HT29 (40)(55) y HCT-116 (55)(1). Por ejemplo, se ha demostrado que el extracto acuoso de *Annona*

Muricata L. exhibe una marcada actividad antiproliferativa contra las células HT29 del cáncer de colon, evidenciada por cambios morfológicos, inducción de apoptosis y detención del ciclo celular en la fase G0/G1, tras 72 horas de tratamiento a una concentración de 10,56 ug/ml. (40). Asimismo, en otro estudio similar se observó que el extracto de acetato de etilo de las hojas de *Annona Muricata L.* redujo significativamente el número de células HT-29 y HCT-116 después de 72 horas, con valores de IC50 de 3.91+/-0.35 ug/ml y 4.29+/-0.24 ug/ml respectivamente. Es importante destacar que este extracto no afectó notablemente el crecimiento de células CCD841, que son células normales del colon humano, en contraste con las células de cáncer de colon (55). Además, estudios han demostrado que el extracto etanólico de *Annona Muricata L.* también inhibe las células HCT-116 del cáncer de colon (1).

Diversos estudios han evaluado el impacto de la *Annona Muricata L.* en el cáncer de hígado utilizando la línea celular HepG2 (56)(57). Por ejemplo, investigaciones han demostrado que el extracto etanólico de esta planta posee la capacidad de inhibir la viabilidad de las células cancerígenas HepG2 a una dosis de 150 ug/ml, induciendo apoptosis celular (56). Además, otro estudio investigó el extracto de la pulpa de la fruta *Annona Muricata L.* y determinó que su fracción de cloroformo exhibe una actividad significativa contra las células HepG2 (57). Además de los estudios *in vitro*, se llevaron a cabo experimentos en ratas a las que se les indujo cáncer de hígado utilizando dietilnitrosamina (DEN), lo que comúnmente resulta en pérdida de peso. Se observó que el tratamiento con extracto etanólico de *Annona Muricata L.*, tanto antes como después de la inducción del cáncer, pudo prevenir eficazmente la pérdida de peso en estas ratas. Además, se descubrió que el extracto de *Annona Muricata L.* ejerce un efecto beneficioso en el hígado al regular la actividad de enzimas como la superóxido dismutasa (SOD), la catalasa y el glutatión (GSH) (57). La pulpa de la *Annona muricata L.* parece poseer una notable capacidad para inhibir la proliferación celular, lo que resulta beneficioso para sus propiedades anticancerígenas. La **Tabla 5** muestra el resumen de los hallazgos de estudios relacionados al efecto anticancerígeno y antiproliferativo en el fruto de la *Annona Muricata L.*.

Además, se han realizado investigaciones sobre la actividad de la *Annona Muricata L.* contra diferentes tipos de cáncer, como el cáncer de ovario (58),

esófago (59) y pulmón (60). Un estudio reveló que el extracto de etanol de la planta entera contiene acetogenina de la *Annona Muricata L.*, la cual puede disminuir la viabilidad de las células de cáncer de ovario PA-1 inducidas por el factor de crecimiento epidérmico (EGF) (58). Otro estudio demostró que el extracto de cloroformo y etanol de las semillas de *Annona Muricata L.* podría ser efectivo contra el cáncer de esófago, mostrando una potente actividad citotóxica. El extracto inhibió el crecimiento de las células de la línea celular SKG, como se demostró mediante el ensayo MTT. Además, observaron que después de 24 horas de tratamiento, indujo la apoptosis celular (59). Al parecer, estudios adicionales indican que los extractos de las semillas y raíces de la *Annona muricata L.* también poseen un efecto anticancerígeno y antiproliferativo significativo (61)(62). La **Tabla 6** muestra el resumen de los hallazgos de estudios relacionados al efecto anticancerígeno y antiproliferativo en las semillas y raíz de la *Annona Muricata L.*. Además, se encontró que el extracto de acetato de etilo de la *Annona Muricata L.* demuestra una fuerte capacidad para inhibir la proliferación de células cancerosas, específicamente en las células A549 del cáncer de pulmón. Este extracto también exhibió una actividad citotóxica significativa en las células A549, superando incluso al control positivo de curcumina. Además, observaron un aumento notable en la liberación de la enzima citosólica lactato deshidrogenasa (LDH) de las células A549 en presencia del extracto, especialmente a concentraciones de 5 a 40 µg/ml, revelan que la generación de ROS intracelular desempeña un papel fundamental en la muerte celular (60). Por otro lado, se ha informado que *Annona Muricata L.* posee propiedades antitumorales y antiproliferativas, por ello un estudio investigó el extracto acuoso de sus hojas en líneas celulares BPH-1 y demostró sus efectos antiproliferativos, con una casi extinción celular a las 72 horas. Además observaron una arquitectura histológica normal en todos los testículos y reduce el tamaño de la próstata, posiblemente a través de la apoptosis (63).

El extracto metanólico de *Annona Muricata L.* ha sido notable por sus efectos antitumorales significativos, demostrando no ser tóxico a una dosis de 500 mg/kg durante un período de 15 días. Este extracto exhibió un potente efecto citotóxico que depende de la concentración, mostrando una mayor actividad contra las células cancerosas del carcinoma de Ehrlich (EAC) en comparación con las células de ascítico de dalton (DLA), según se evaluó en un ensayo *in vitro* con azul de triptano.

Además, en el modelo *in vivo* utilizando ratones con ascitis, aplicaron un tratamiento con el extracto durante 10 días y observaron que el extracto proporcionó una mejor inhibición en la formación de tumores sólidos y prolongó la supervivencia de los ratones, especialmente a una dosis de 500 mg/kg (64). En otro estudio similar, se investigó el efecto antitumoral del extracto de la *Annona Muricata L.*, en ratones previamente inducidos con 7, 12- dimetilbenzo[α]antraceno (DMBA) y 12-0-tetradecaboilforbol-13-acetato (TPA). El extracto se fraccionó en hexano, diclorometano y metanol, y se observó que las fracciones de hexano y diclorometano mostraron una notable reducción en la carga y el volumen de los tumores. Se detectó la presencia de la annonacina en estas fracciones, mientras que la fracción de metanol exhibió efectos supresores. Tras la administración del extracto de *Annona Muricata L.*, los niveles de peroxidación se normalizaron casi por completo. Además, se observó una inhibición del crecimiento tumoral en la piel, posiblemente relacionada con los componentes antioxidantes y eliminadores de radicales libres presentes en el extracto (44)

Tabla 4. Resumen de los hallazgos de estudios relacionados con su efecto anticancerígeno, antiproliferativa y antitumoral en las hojas de *Annona Muricata L.*

Parte de la planta	Modelo	Tipo de extracto	Función	Componente	Principales resultados	Bibliografía
Hojas	<i>In vitro</i>	Acuoso	Antiproliferativa	Acetogenina	Mostró una reducción de la viabilidad celular BPH-1 del 100% al 80.1 %, 65% y 47% dependiente de las dosis de 0, 0.5, 1.0 a 1.5 mg/mL, respectivamente.	(63)

					Reduce el tamaño de la próstata con un IP de $0,178 \pm 0,086$, $0,152 \pm 0,075$ y $0,157 \pm 0,061$ para los grupos C, LD y HD, respectivamente.	
Hoja s	<i>In vitro</i>	Acuoso	Antiprolif erativa	Acetogeni nas	Disminuye la viabilidad celular MDAMB-231 dependiente de la concentración, de 1.000 ug/mL hasta 0.400 ug/mL a una dosis de 200 ug/mL,	(47)
Hoja s	<i>In vitro</i>	Acuoso	Anticancer ígena	-	Aumentó las células apoptóticas desde 2,39 % $\pm$ 0,09 % en el grupo control hasta 35,13 % $\pm$ 1,19 % en el grupo de tratamiento a las 72 horas. (4T1)	(48)
Hoja s	<i>In vivo/in vitro</i>	Etanóli co	Anticancer ígeno/anti proliferati vo	Flavonoid es	Los cambios histológicos inducidos por DMBA, como hiperplasia adenomatoide y estroma fibroadiposo se redujeron o se evitaron con el extracto.	(53)
Hoja s	<i>In vitro</i>	Etanóli co	Anticancer ígeno	Acetogeni na	Inhibe la viabilidad (HepG) celular con un valor de IC ₅₀ = 150 ug/mL.	(1)

Hoja s	<i>In vitro</i>	Etanóli co	Anticancer ígeno	Quercetina y kaempferol	La evaluación citotóxica (4T1) mostró un valor de IC50 de 63 ug/mL.	(65)
Hoja s	<i>In vivo</i>	Etanóli co	Anticancer ígena	-	El examen histopatológico revela menor daño en el tejido prostático, revela presencia de pequeñas unidades glandulares, poco estroma, pocos núcleos epiteliales.	(23)
Hoja s	<i>In vitro</i>	Etanóli co	Antiprolif erativa.	-	Tuvo una actividad inhibidora en células MCF7 de 5.3 ug/mL.	(50)
Hoja s	<i>In vitro</i>	Etanóli co	Antiprolif erativa.	Flavonoles	Inhibe la proliferación de células HL-60 con una IC50 = $14 \pm 2,4$ ug/mL	(62)
Hoja s	<i>In vivo</i>	Etanóli co	Antitumor al	Rutina.	Inhibió el crecimiento de las células 4T1 con una CC50 = 75.9 ug/mL.	(51)
Hoja s	<i>In vivo</i>	Etanóli co	Antitumor al	Acetogeni nas	Los resultados de citotoxicidad demuestran que a una concentración de 100 ug, el número de células T3T fue menor.	(66)
Hoja s	<i>In vivo/I</i>	Metanó lico	Anticancer ígena y	-	Reveló una actividad citotóxica contra EAC y DLA con una IC50 de	(64)

	<i>n</i> <i>vivo</i>		antiprolife rativa		68,07 ± 7,39 µg/ml y 85,56 ± 5,28 µg/ml, respectivamente.	
Hoja s	<i>In</i> <i>vivo</i>	Metanó lico	Antitumor al	Acetogeni na	Redujo significativamente el desarrollo del volumen del tumor sólido en un 58.11% y un 65.70% a 200 mg/kg y 500 mg/kg de peso, respectivamente.	(64)
Hoja s	<i>In</i> <i>vitro</i>	Acetato de etilo	Anti - proliferati vo	-	Tuvo una mayor inhibición de la viabilidad celular a 10 ug/mL dependiente del tiempo: 23.7 %, 11.2 % y 11.2 % durante 24, 48 y 72 h, respectivamente.	(52)
Hoja s	<i>In</i> <i>vitro</i>	Acetato de etilo	Anticancer ígena	1-acetato de 1,2,3- propanotri ol	Disminuye la proliferación celular con un valor de IC50 de 3.91 ± 0.35 ug/mL y 4,29 ± 0,24 ug/mL contra células HCT-116 y HT-29, respectivamente.	(55)
Hoja s	<i>In</i> <i>vivo</i>	Acetato de etilo	Antiprolif erativa.	Acetogeni na	Reveló un efecto citotóxico selectivo con un valor de IC50 = 5,09 ± 0,41 µg/mL, después de 72 horas.	(60)

Hoja s	<i>In vitro</i>	Acetato de etilo	Antiprolif erativa	-	Tuvo una actividad inhibidora en células MCF7 de 2.86 ug/mL.	(50)
-----------	---------------------	---------------------	-----------------------	---	--	------

Abreviaturas: Índice prostático (IP), dosis baja (LD), dosis alta (HD), 7,12-dimetilbencenoantraceno (DMBA), carcinoma de ascitis de Ehrlich (EAC)

Tabla 5 Resumen de los hallazgos de estudios relacionados con su efecto anticancerígeno y antiproliferativa en el fruto de *Annona Muricata L.*

Part e de la plant a	Mod elo	Tipo de extracto	Función	Componente	Principales resultados	Biblio grafía
Fruto	<i>In vitro</i>	Etanólico	Anticancer ígena	Acetogeninas	Inhibe la proliferación celular con un valor de IC50 de 274.9 ± 8.3 ug/mL	(57)
Fruto	<i>In vitro</i>	Hidromet anólico	Anticancer ígeno	Annonacina	Disminuye la carga tumoral de manera dependiente de la dosis hasta un 51.43% tratados con 500 mg/kg de peso.	(49)
Fruto	<i>In vitro</i>	Clorofo rmo	Anticancer ígena	Acetogeninas	Inhibe la proliferación celular con un valor de IC50 de $53,7 \pm 4,3$ ug/mL	(57)

Tabla 6 Resumen de los hallazgos de estudio relacionado con su efecto anticancerígeno, antiproliferativa y antitumoral en las semillas y raíz de la *Annona Muricata L.*

Parte de la planta	Modelo	Tipo de extracto	Función	Componente	Principales resultados	Bibliografía
Semilla	<i>In vitro</i>	Etanólico	Antiproliferativa.	-	Inhibe la proliferación en células SKG, con una IC ₅₀ = 2.6 ug/mL	(59)
Semilla	<i>In vitro</i>	Clorofórmico	Antiproliferativa.	-	Inhibe la proliferación en células SKG, con una IC ₅₀ = 3.8 ug/mL	(59)
Semilla	<i>In vivo</i>	Hexano	Anticancerígeno	-	Disminuyó el peso prostático en un 22 %.	(61)
Raíz	<i>In vitro</i>	Etanólico	Antiproliferativa.	Compuestos fenólicos, flavonoides y flavonoles.	Inhibe la proliferación de células HL-60 con una IC ₅₀ = 9 ± 0,8 ug/mL	(62)

4.4.2.1. Posible mecanismo de acción

La annonacina, un compuesto presente en la *Annona Muricata L.*, inducía la apoptosis a través de la vía relacionada con el receptor de estrógeno alfa (ER α) en las células MCF-7. Sin embargo, en el caso de las células MDA-MB-231, que carecen de receptores de estrógeno (RE), se observó un mecanismo apoptótico diferente. Estas células mostraron una vía apoptótica intrínseca caracterizada por cambios en el potencial de la membrana mitocondrial (liberación de citocromo C), activación de una cascada de caspasas (específicamente caspasa 3) y daño en el ADN (PARP). Estos resultados sugieren que la señalización apoptótica en las células MDA-MB-231 difiere de las células MCF-7, probablemente debido a la falta de receptores de estrógeno en la primera línea celular (47). La **Tabla 7** muestra los estudios sobre los posibles mecanismos de acción de la *Annona Muricata L.* incluidos en esta revisión.

En un estudio, mencionan un posible mecanismo de apoptosis evidenciado mediante cambios en la morfología celular y alteraciones en la expresión de ARNm, disminución en la expresión del ARNm de Bcl-2 y un aumento en la expresión del ARNm de caspasa-9 y caspasa-3. Estas proteínas desempeñaron un papel crucial en la actividad citotóxica de la fracción de acetato de etilo de la hoja de *Annona Muricata L.* en las células MCF7. Estos hallazgos subrayan la capacidad de esta fracción para inducir la apoptosis y combatir la proliferación de células de cáncer de mama (50). Los posibles mecanismos de la *Annona Muricata L.* se muestran en la **Fig. 8**.

En un estudio nos dan a conocer el actuar del extracto de la *Annona Muricata L.* contra el cáncer de esófago, que inhibe las células SKG. Esto se logró mediante la activación de la caspasa-8 y la modulación de proteínas relacionadas con la apoptosis, como Fas, CD40, TNF- α , TNF- β y TNFR, lo que confirmó la participación de la vía extrínseca en este proceso. Además, se encontró que la sobreexpresión del citocromo-c, Bax y las proteínas malas, junto con la supresión de Bcl-2, contribuyeron a la muerte celular inducida por el extracto de *Annona Muricata L.*, lo que sugiere que la vía dependiente de las mitocondrias también desempeñó un papel importante en estos efectos (59).

Por otro lado, otra investigación muestra que el extracto de acetato de etilo (AMEAE) contra el cáncer de pulmón, induce una detención del ciclo celular en la fase G1, con una marcada detención de la fase G0/G1 a medida que transcurre el tiempo, lo que sugiere que este extracto detiene la progresión del ciclo celular en esta fase. También se observa un aumento en la fase sub-G1, lo que confirma la presencia de apoptosis. Además, AMEAE tiene la capacidad de inducir la generación de especies reactivas de oxígeno (ROS) en las células A549. Se observa un aumento significativo en la actividad de las caspasas-9 y caspasas-3/7 con el tratamiento de AMEAE a concentraciones de 10, 20 y 40 $\mu\text{g/ml}$, indicando que AMEAE induce la apoptosis principalmente a través de la vía intrínseca mediada por mitocondrias. Las expresiones de las proteínas caspasa-3 y caspasa-9 se regulan significativamente en concentraciones de 10 a 40 $\mu\text{g/mL}$, lo que sugiere la implicación de la cascada de caspasas en la apoptosis mediada por AMEAE.

Además, se observa que la expresión de la proteína Bcl-2 disminuye significativamente cuando las células A549 se tratan con 20 y 40 $\mu\text{g/mL}$ de AMEAE, mientras que la expresión de la proteína Bax aumenta significativamente en las mismas concentraciones. Esto sugiere que la regulación a la baja de Bcl-2 y la regulación al alza de Bax inducida por AMEAE podrían conducir a la pérdida de la membrana mitocondrial (MMP), lo que facilita la liberación de citocromo c y la activación de la cascada de caspasas (60).

El extracto de acetato de etilo de las hojas de *Annona Muricata L.* (EEAM), fue evaluado y demostró ser efectivo al inducir la apoptosis a través de la implicación de las mitocondrias en las células de cáncer de colon. Este efecto conllevó a una detención del ciclo celular en la fase G1. La acción del EEAM induce la apoptosis generando ROS y regulando a la baja el Bcl-2, mientras regula al alza el Bax. La liberación de citocromo c activó la cascada de caspasas, lo que finalmente desencadenó la apoptosis y la fragmentación del ADN (55).

También, un estudio contra el cáncer de hígado, en el cual se investigó un posible mecanismo por el cual el extracto etanólico de la *Annona Muricata L.* induce apoptosis en las células HepG2. Esto se manifiesta mediante un aumento en la proporción de células en la fase sub-G1 del ciclo celular. A nivel molecular, se observa que provoca la fosforilación de PERK y eIF2 α , así como un aumento en los niveles de las proteínas Bip y CHOP (1). Un estudio similar confirmó que la *Annona Muricata L.* induce a la apoptosis y las células serían detenidas en la fase G0/G1 en el ciclo celular de la HepG2 (56).

Además, en otro estudio demostraron la capacidad de inducir la apoptosis en las células 4T1 del cáncer de mama, y esta inducción fue dependiente del tiempo, observándose efectos notables a las 48 y 72 horas de tratamiento. A su vez, el extracto de la *Annona Muricata L.* inhibió la metástasis tanto *in vitro* como *in vivo*, reguló el sistema inmunológico y redujo la inflamación asociada al cáncer (48).

Tabla 7. Resumen de los posibles mecanismos de acción de varios estudios relacionados con su efecto anticancerígeno, antiproliferativa y antitumoral de la *Annona Muricata L.*

Tipo de cáncer	Línea celular	Posible mecanismo	Referencia
Cáncer de mama	MDA-MB-231	Libera el citocromo C, activa la caspasa 3 y daña en ADN.	(47)
Cáncer de mama	MCF-7	Disminuye el Bcl-2 y aumenta la caspasa-9 y caspasa-3.	(50)
Cáncer de colon	HT-29	Induce la ROS, baja la Bcl-2 y regula el alza de la Bax. Libera el citocromo C y activa la cascada de las caspasas.	(55)
Cáncer de colon	HCT-116	Induce la ROS, baja la Bcl-2 y regula el alza de la Bax. Libera el citocromo C y activa la cascada de las caspasas.	(55)
Cáncer de hígado	HepG2	Detención en el ciclo celular en la fase G1/G0.	(56)
Cáncer de ovario	PA-1	Se une a la tirosina quinasa (TK), lo que conduce a una disminución del factor de crecimiento epidérmico (EGF).	(58)
Cáncer de esófago	SKG	Eleva la expresión del citocromo C y el Bax, disminuye el Bcl-2.	(59)

Cáncer de pulmón	A549	Induce a la detención del ciclo celular en la fase G1, en la fase G0/G1.	(60)
Cáncer de pulmón	A549	Induce a la ROS, disminuye la Bcl-2 y regula el alza de la Bax, libera el citocromo C y activa la cascada de las caspasas.	(60)

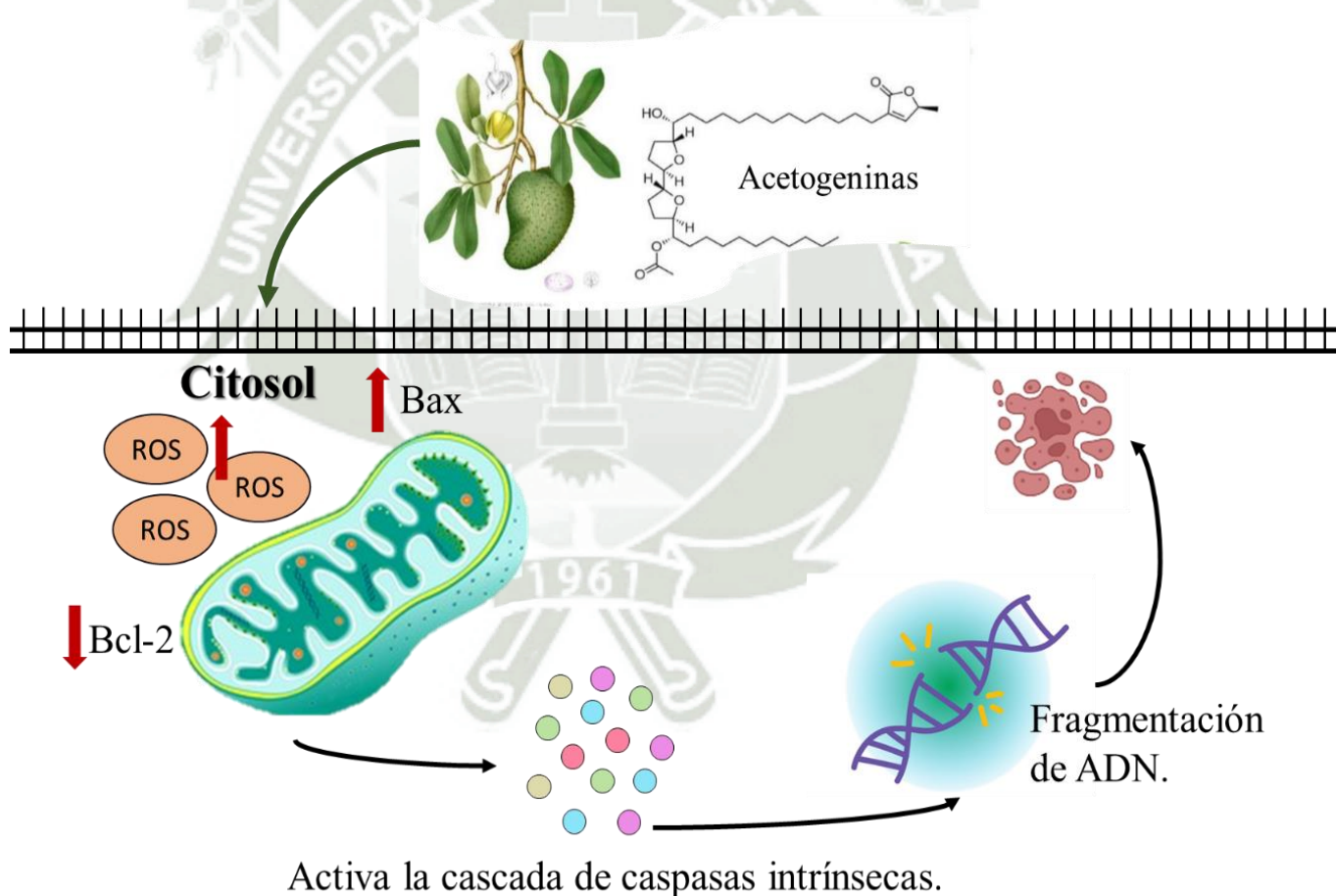


Fig. 8 Posible mecanismo de su efecto anticancerígeno de la *Annona Muricata L.*
(Elaboración propia)

4.4.3. Otras actividades de la *Annona Muricata L.*

La *Annona Muricata L.* es muy conocida por sus diversas actividades farmacológicas. Además de sus propiedades medicinales conocidas, como su potencial anticancerígeno y antioxidante, se le han realizado numerosos estudios que exploran otras actividades. La **Tabla 8** proporciona un resumen detallado de los hallazgos de estos estudios incluidos en esta revisión.

Un estudio en donde evaluaron el extracto hidroalcohólico de *Annona Muricata L.* ha demostrado efectos positivos en la reducción de lesiones gástricas inducidas por varios agentes en ratones. Se observó una reducción significativa en el área de las lesiones gástricas provocadas por etanol, con porcentajes de reducción del 97.79% y 96.55% a dosis de 200 y 400 mg/kg, respectivamente, superando la eficacia del omeprazol.

Además, en lesiones agudas inducidas por etanol acidificado, el extracto a dosis de 400 mg/kg también mostró una reducción significativa del 93.22%. En cuanto a las lesiones gástricas inducidas por indometacina, el extracto a una dosis de 200 mg/kg demostró ser más eficaz que el omeprazol, con una reducción del 94.13% frente al 96.82% (67). Por otro lado, algunos estudios investigaron al extracto etanólico de la hoja de *Annona Muricata L.*, el cual también demostró una notable actividad antiulcerogénica en ratas, con reducciones significativas de 51.7%, 75.43% y 92.80% en las lesiones gástricas observadas con dosis de 30, 100 y 300 mg/kg, mostrando un efecto gastroprotector dependiente de la dosis (68). Asimismo, en un estudio investigaron el extracto de acetato de etilo de *Annona Muricata L.*, revelaron que presenta un efecto protector significativo contra las lesiones gástricas, induciendo una inhibición de las lesiones, una reducción significativa de la acidez gástrica y aumentando los niveles de glutatona, lo que sugiere su potencial uso en la protección gástrica y el manejo de úlceras gástricas (69).

Por otra parte, un estudio evaluó la actividad antiinflamatoria donde se indujo un edema en la pata trasera derecha del ratón mediante la inyección de carragenina y observaron que la administración oral del extracto acuoso de hojas de *Annona*

Muricata L. redujo significativamente el edema desde la primera hora después de la administración. Además, se demostró que el extracto, especialmente a una dosis de 500 mg/kg, fue ligeramente más efectivo que el ibuprofeno estándar en la reducción del edema (70). En otro experimento donde se indujo un edema en la oreja de los ratones, se encontró que el extracto de *Annona Muricata L.* aplicado tópicamente redujo significativamente el edema de la oreja de manera dosis dependiente, sugiriendo su potencial como agente antiinflamatorio en modelos experimentales de edema. Además, se observó que el extracto etanólico de *Annona Muricata L.* posee efectos antiinflamatorios significativos, reduciendo los niveles de interleucina 1-beta (IL-1 β) y factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α) (71). En cambio, en otra investigación evaluaron la actividad antiinflamatoria del extracto acuoso de las hojas de *Annona Muricata L.* en un modelo de peritonitis en ratones que se indujo mediante inyección intraperitoneal de *Escherichia fergusonii*. Se observó que este extracto redujo la inflamación después de 72h al disminuir la congestión vascular, la infiltración de leucocitos y la degeneración hidrópica (72). En otro estudio, se investigaron los efectos antiinflamatorios del extracto etanólico de hojas de *Annona Muricata L.* utilizando un modelo de edema inducido por carragenano en ratones. El tratamiento oral con el extracto redujo las contracciones abdominales en un rango que varió del 14.42% al 41.41%, dependiendo de la dosis administrada (200 y 400 mg/kg, respectivamente). Además, se observó una disminución en el lamido de las patas, lo que sugiere un efecto analgésico, y una reducción significativa del edema. En particular, se registraron porcentajes de reducción del 23.16% y 29.33% para la dosis de 200 mg/kg, y del 29.50% y 37.33% para la dosis de 400 mg/kg, después de 3 a 4 horas de la aplicación de carragenano(73).

Un estudio reveló que el extracto metanólico de la *Annona Muricata L.* presenta una actividad inhibitoria enzimática contra la diabetes, especialmente en la α -glucosidasa y la α -amilasa, lo que sugiere un potencial uso terapéutico para controlar los niveles de glucosa en sangre (74,75). Otro enfoque investigativo se centró en el extracto etanólico de las hojas de la *Annona Muricata L.*, que mostró un alto contenido fenólico y una destacada capacidad antioxidante, así como actividades inhibitorias contra enzimas clave en el metabolismo de la glucosa, como

la α -amilasa, la α -glucosidasa y la lipasa (76,77). Además, demostró actividades inhibitoras contra enzimas como la α -amilasa, la α -glucosidasa y la lipasa pancreática, así como la capacidad de prevenir la formación de productos finales de glicación (76). En un estudio con ratas diabéticas, se observaron varios efectos beneficiosos del tratamiento con la *Annona Muricata L.*, incluyendo mejoras en el peso corporal, el comportamiento relacionado con el estrés y una restauración de los niveles de glutatión reducido (78). Además, estudios en modelos animales inducidos a la diabetes con estreptozotocina mostraron que tanto los extractos acuosos como etanólicos de la *Annona Muricata L.* poseen propiedades antidiabéticas significativas, con capacidad para reducir los niveles de glucosa en sangre, normalizar los lípidos séricos y mejorar la función antioxidante (75,78,79). Asimismo en otro estudio observaron una disminución en la ingesta de alimentos y líquidos (79).

La *Annona Muricata L.* muestra una notable actividad antibacteriana, aumentando su toxicidad hacia diversas cepas bacterianas, incluyendo *Clostridium sporogenes*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterococcus faecalis* y *Staphylococcus aureus* (80). Un estudio examinó el extracto etanólico de hojas que contienen flavonoides, compuestos que poseen potencial antibacteriano, los cuales actúan sobre varias bacterias afectando la permeabilidad de sus membranas celulares, microsomas, lisosomas y células bacterianas, como resultado de su interacción con el ADN (81). Estudios similares han demostrado actividad antimicrobiana del extracto acuoso de cáscara y etanólico de hojas contra cepas como *S. aureus*, *V. cholerae* y *S. mutans*, destacando su potencial en odontología para combatir la caries dental. También han demostrado la actividad antimicrobiana del extracto acuoso de la cáscara de *Annona Muricata L.* contra bacterias como *S. aureus* y *V. cholerae* (82). Asimismo, varios autores han investigado el extracto etanólico de las hojas de *Annona Muricata L.*, demostrando su eficacia contra bacterias como *S. mutans*, sugiriendo su posible uso en odontología para combatir la caries dental (83,84). En una investigación identificaron compuestos bioactivos presentes en los extractos de *Annona Muricata L.*, como el kaempferol-3-O-glucósido y el 1-(4-hidroxifenil)-3-fenilpropan-1-ona. Estos componentes han demostrado actividad antimicrobiana y antifúngica, siendo efectivos contra bacterias como *S. aureus* y

hongos como *A. niger* (43). Además, en otro estudio el extracto metanólico de las hojas de *Annona Muricata L.* ha mostrado una amplia actividad antimicrobiana contra bacterias como *S. aureus*, *S. typhimurium* y *E. faecalis*, sugiriendo su potencial para combatir diversas infecciones bacterianas (85).

Por otro lado, en un estudio investigaron el efecto del tratamiento con extracto acuoso de *Annona Muricata L.* en ratas con hipertensión inducida por etanol-sacarosa y en un gato adulto con hipertensión inducida por epinefrina. Administraron dosis de 50, 100 y 150 mg/kg, lo que mostró una reducción dosis-dependiente en la presión arterial sistólica y diastólica, alcanzando su máximo efecto a las 8 horas post administración y disminuyendo a las 24 horas. Aunque no afectó la frecuencia cardíaca, sugiere propiedades hipotensoras beneficiosas en la gestión de la hipertensión arterial (86). En otro estudio que empleó extracto etanólico de hojas de *Annona Muricata L.*, con un contenido significativo de saponinas, esteroides, cumarina y terpenoides, administrado a ratas, evidenciaron una normalización de la presión arterial, reducción del estrés oxidativo y mejora del sistema antioxidante con dosis de 250 mg/kg de extracto y 60 mg/kg de ácido gálico. El extracto también mostró un aumento en la biodisponibilidad de óxido nítrico y una disminución en la producción de eritrocitos (87).

Los estudios revelan el potencial antiparasitario de las hojas y extractos de *Annona Muricata L.*. En colaboración con albendazol, las hojas de *Annona Muricata L.* han mostrado actividad contra *Trichinella spiralis*, sugiriendo un papel complementario en el tratamiento de la triquinosis (88). Además, otro estudio reveló que el extracto acuoso de las hojas de *Annona Muricata L.* inhibe la eclosión de huevos y la motilidad larval de *Haemonchus contortus*, mostrando efectos notables incluso en gusanos adultos (89). Por otro lado, el extracto etanólico de hojas y frutos de la *Annona Muricata L.*, demostró que exhibe actividad larvícida, a una concentración de 2mg/ml su porcentaje de mortalidad es de 64.8%, contra *Plutella xylostella* (90) y mosquitos vectores como *Aedes albopictus* y *Aedes aegypti*, a concentraciones de 50ug/ml y 75ug/ml, respectivamente (91). En otros estudios *in vivo*, el extracto etanólico de hojas disminuye la parasitemia inducida por *P. berghei* y *T. gondii* en ratones, reduciendo la carga parasitaria y modulando

la respuesta inmunitaria del huésped. Estos hallazgos sugieren el potencial de la *Annona Muricata L.* en el tratamiento y control de diversas infecciones parasitarias, respaldando su uso tradicional en la medicina popular (11,92).

Por otra parte, un estudio evaluó la actividad hepatoprotectora del extracto etanólico de las hojas de *Annona Muricata L.* (AME), rico en compuestos como rutina, kaempferol-3-O-rutinósido, quercetina, kaempferol, muricoreacina, annonacina y annonacinona, beneficia la protección hepática en ratones con diabetes tipo 2 (88). Asimismo, el extracto de la *Annona Muricata L.* regula los lípidos corporales, mejora la resistencia a la insulina al reducir la glucosa en sangre y estimular la señalización de la insulina. Además, reduce el estrés oxidativo hepático causado por altos niveles de glucosa y lípidos en la diabetes, promoviendo la descomposición de lípidos mediante la β -oxidación y lipofagia (93). Por otro lado, un estudio evaluó el extracto etanólico de semillas de *Annona Muricata L.* y revelaron que protege el hígado y trata trastornos neurodegenerativos e intoxicación por cadmio gracias a sus propiedades antioxidantes que eliminan radicales libres, previniendo la peroxidación lipídica y manteniendo la integridad de las membranas, preservando las enzimas plasmáticas (94).

La actividad cicatrizante de la *Annona Muricata L.* fue evaluada. Se administraron concentraciones del 5% y 10% p/p del extracto de acetato de etilo de hojas de *Annona Muricata L.* (EEAM) en tratamientos tópicos durante 5, 10 y 15 días. Los resultados revelaron una significativa reducción del área de la herida en un 69%, 77% y 81%, respectivamente (95). También, el extracto de *Annona Muricata L.* demostró una alta actividad de enzimas antioxidantes como CAT, GPx y SOD. Esto protege los tejidos contra el daño oxidativo y acelera la cicatrización. Además, en la fase de maduración, los extractos de *Annona Muricata L.* incrementan la deposición de fibras de colágeno en la herida (96).

Tabla 8 Resumen de los hallazgos de varios estudios relacionados con sus otras actividades de la *Annona Muricata* L..

Parte de la planta	Extracto	Modelo	Función	Componente	Principales resultados	Referencia
Hojas	Hidroalcohólico	<i>In vivo</i>	Antiulcerogénica	-	Redujo las lesiones gástricas de un 94%.	(67)
Hojas	Etanólico	<i>In vivo</i>	Antiulcerogénica	-	Redujo las lesiones gástricas en un 92%.	(68)
Hojas	Acetato de etilo	<i>In vivo/in vitro</i>	Gastro protectora/ antiulceroso	Cariofileno	Inhibió la lesión gástrica. Redujo la acidez gástrica.	(69)
Hojas	Acuoso	<i>In vivo</i>	Antinflamatorio	Flavonoides y ácidos fenólicos.	Vía oral a 500mg/kg tuvo una mejor eficacia. Vía tópica redujo la inflamación hasta un 78%.	(70)
Hojas	Etanólico	<i>In vivo</i>	Antinflamatorio	Alcaloides, saponinas, flavonoides	Atenuó el desarrollo de la	(71)

				s, taninos, terpenos y esteroides	inflamación, disminuyó los niveles de IL -1 β y TNF- α .	
Hojas	Acuoso	<i>In vivo</i> e <i>in vitro</i>	Antinflamatorio	-	Normalizo la arquitectura del hígado.	(72)
Hojas	Etanólico	<i>In vivo</i>	Antinflamatorio	-	Redujo las contorsiones abdominales hasta un 41.41%, el edema hasta un 37.33% y el lamido de patas.	(73)
Hoja	Metanólico	<i>In vitro</i>	Antidiabética	Ácido palmítico	Controla los niveles de glucosa en sangre.	(78)
Hojas	Etanólico	<i>In vitro</i>	Antidiabética	Polifenoles	Aumento del peso corporal.	(76)
Hojas	Metanólico	<i>In vivo</i>	Antidiabética	-	Disminuye los niveles de glucosa en la sangre y aumento el peso corporal.	(77)

Hojas	Acuoso	<i>In vivo</i>	Antidiabética	-	Redujo la glucosa en sangre, normalizo los valores de SOD y CAT. Redujo los síntomas de polidipsia y polifagia.	(79)
Hojas	Etanólico	<i>In vivo</i>	Antidiabética	Polifenoles	Reducen la glucosa en sangre en ayunas a valores normales, que van a ser dependiente de la dosis.	(75)
Hojas	Etanólico	<i>In vitro</i>	Antibacterian o	Flavonoide s	Interfiere en la permeabilidad de las membranas celulares, microsomas, lisosoma y células bacterianas.	(81)
Casca ra	Acuoso	<i>In vitro</i>	Antibacterian o	-	Mayor halo de inhibición	(82)

					frente a las cepas de <i>S. aureus</i> y <i>V. cholerae</i> .	
Hojas	Etanólico	<i>In vitro</i>	Antibacteriano	-	Inhibió a la cepa del <i>S. mutans</i> , que es responsable de la caries.	(83)
Hojas	Metanólico	<i>In vitro</i>	Antibacteriano	-	Inhibe el crecimiento de <i>S. aureus</i> , <i>S. typhimurium</i> y <i>E. faecalis</i> .	(85)
Hojas	Acuoso	<i>In vitro</i>	Antibacteriano	-	Efectiva contra las especies de candida, contra <i>S. mutans</i> , seguida por <i>C. albicans</i> .	(84)
Hoja	Acuoso.	<i>In vivo</i>	Antihipertensivo	-	Reducción de la presión arterial sistólica y diastólica tratamiento con 100 mg/kg	(86)

Hoja	Etanólico.	<i>In vivo</i>	Antihipertensivo	Saponinas, esteroides, y terpenoide.	Redujo la presión arterial. Redujo los marcadores del estrés oxidativo.	(87)
Hojas	Acuoso	<i>In vitro</i>	Actividad antihelmíntica	Compuestos fenólicos	Inhibe la eclosión de lo huevo y la motilidad. A las 6 a 8h inhibe por completo la motilidad de los gusanos adultos.	(89)
Hojas	Etanólico	<i>In vitro</i>	Actividad larvícida	-	A una concentración de 5 mg.ml ⁻¹ de extracto tuvo una mortalidad del 100 % de las larvas.	(90)
Semilla	Etanólico	<i>In vitro</i>	Actividad larvícida	Annonacina	A 50 ug/mL se inhibió a <i>Aedes albopictus</i> . Superiores a 75 ug.ml ⁻¹	(91)

					fueron letales para <i>Aedes aegypti</i> .	
Hojas	Etanólico	<i>In vitro</i>	Actividad antiparasitaria	-	Redujo la parasitemia, elimino los radicales libre y disminuyo las citocinas.	(92)
Hojas	Etanólico	<i>In vitro/in vivo</i> .	Actividad antiparasitaria	-	Redujo la carga parasitaria hasta un 84% en una de sus fracciones.	(11)
Hoja	Etanólico	<i>In vivo</i>	Efecto hepatoprotector	Rutina, kaempferol-3-O-rutinósido, quercetina, kaempferol, muricoreacina, annonacina y annonacina	Mejoro el metabolismo de los lípidos hepáticos y el energético. Redujo el estrés oxidativo.	(93)

Semil la	Etanólico	<i>In vivo</i>	Efecto hepatoprotect or	-	Redujo la peroxidación lipídica, Aumento el nivel de ácido ascórbico y las actividades de glutatión, superóxido dismutasa y catalasa en los tejidos.	(94)
Hojas	Acetato de etilo	<i>In vivo</i>	Efecto cicatrizante	-	Reduce el área de la herida y resulto en el cierre de herida.	(95)

5. PERSPECTIVAS FUTURAS

La *Annona Muricata L.* exhibe una variedad prometedora de actividades farmacológicas y contiene varios componentes fitoquímicos interesantes, lo que sugiere áreas de investigación y aplicación en el ámbito médico y de la salud.

Es importante destacar que, a pesar de estos resultados alentadores, la investigación sobre la *Annona Muricata L.* aún se encuentra en desarrollo y se necesita evidencia científica adicional para confirmar tanto sus efectos beneficiosos en la salud humana como su seguridad.

Los mecanismos responsables de los diversos efectos farmacológicos de la *Annona Muricata L.* todavía no se comprenden completamente en la actualidad. No obstante, los estudios científicos nos permiten formular suposiciones sobre posibles mecanismos de acción. Esta revisión proporciona una base sólida para investigaciones futuras y una mejor comprensión del potencial terapéutico de esta planta tropical.

Las investigaciones venideras deberán profundizar en estos hallazgos y evaluar su posible aplicabilidad clínica, lo que podría conducir al descubrimiento de nuevas aplicaciones terapéuticas y en el ámbito de la medicina preventiva, con un potencial impacto significativo en la atención médica y el bienestar de las personas.

Asimismo, es de vital importancia que se realicen estudios para determinar la toxicidad y evaluar la seguridad de esta planta.

6. CONCLUSIONES

La revisión sistemática de los estudios seleccionados ofrece un análisis exhaustivo de los datos disponibles actualmente sobre los compuestos fitoquímicos presentes en la *Annona Muricata L.* Se ha identificado una diversidad de compuestos en diferentes partes de la planta, destacando especialmente las acetogeninas, a las cuales se les atribuyen propiedades farmacológicas significativas. Entre los principales compuestos fitoquímicos encontrados en la *Annona Muricata L.* se incluyen la quercetina-3-o-rutinósido, el kaempferol-3-O-rutinósido, el kaempferol, la apigenina, la miricetina, la luteolina y la annonacina.

La *Annona Muricata L.* exhibe una notable capacidad antioxidante al contrarrestar el estrés oxidativo y sus efectos adversos en el organismo al neutralizar los radicales libres. La investigación sobre su potencial anticancerígeno sugiere que esta planta presenta propiedades prometedoras en la lucha contra diversos tipos de cáncer, como el de mama, colon, hígado, ovario, esófago y pulmón. Los estudios han evidenciado que los extractos de la *Annona Muricata L.* inhiben la proliferación de células cancerosas, inducen la apoptosis y disminuyen el crecimiento tumoral, tanto en modelos celulares como en estudios en animales. Además, la información científica disponible sugiere que la *Annona Muricata L.* podría ser una opción potencial para mejorar, prevenir y complementar el tratamiento de diversas enfermedades como la diabetes, hipertensión arterial, cáncer, antiinflamatorias, antiviral y antiparasitarias.

La actividad anticancerígena de la *Annona Muricata L.* se atribuye principalmente a la acetogenina, mientras que sus propiedades antioxidantes se deben a la presencia de flavonoides.

7. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Liu N, Yang HL, Wang P, Lu YC, Yang YJ, Wang L, et al. Functional proteomic analysis reveals that the ethanol extract of *Annona muricata* L. induces liver cancer cell apoptosis through endoplasmic reticulum stress pathway. *J Ethnopharmacol* [Internet]. 2016;189:210–7. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0378874116303178>
2. Coria-Téllez A V, Montalvo-González E, Yahia EM, Obledo-Vázquez EN. *Annona muricata*: A comprehensive review on its traditional medicinal uses, phytochemicals, pharmacological activities, mechanisms of action and toxicity. *Arab J Chem* [Internet]. 2018;11(5):662–91. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1878535216000058>
3. Moraes IVM de, Rabelo RS, Pereira JA de L, Hubinger MD, Schmidt FL. Concentration of hydroalcoholic extracts of graviola (*Annona muricata* L.) pruning waste by ultra and nanofiltration: Recovery of bioactive compounds and prediction of energy consumption. *J Clean Prod* [Internet]. 2018;174:1412–21. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0959652617327208>
4. Kumar JD. *Annona Muricata*: Cure to Cancer. *Res J Pharm Biol Chem Sci*. 2017;8(5):305–10.
5. Berumen-Varela G, Hernández-Oñate MA, Tiznado-Hernández ME. Utilization of biotechnological tools in soursop (*Annona muricata* L.). *Sci Hortic (Amsterdam)* [Internet]. 2019;245:269–73. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0304423818307313>
6. Quílez AM, Fernández-Arche MA, García-Giménez MD, De la Puerta R. Potential therapeutic applications of the genus *Annona*: Local and traditional uses and pharmacology. *J Ethnopharmacol* [Internet]. 2018;225:244–70. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0378874118319676>
7. Cárdenas C, Torres-Vargas JA, Cárdenas-Valdivia A, Jurado N, Quesada AR, García-Caballero M, et al. Non-targeted metabolomics characterization of *Annona muricata* leaf extracts with anti-angiogenic activity. *Biomed Pharmacother* [Internet]. 2021;144:112263. Available from:

- <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0753332221010477>
8. Lee CH, Lee TH, Ong PY, Wong SL, Hamdan N, Elgharbawy AAM, et al. Integrated ultrasound-mechanical stirrer technique for extraction of total alkaloid content from *Annona muricata*. *Process Biochem* [Internet]. 2021;109:104–16. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S135951132100218X>
9. Mitsuwan W, Sin C, Keo S, Sangkanu S, de Lourdes Pereira M, Jimoh TO, et al. Potential anti-Acanthamoeba and anti-adhesion activities of *Annona muricata* and *Combretum trifoliatum* extracts and their synergistic effects in combination with chlorhexidine against *Acanthamoeba triangularis* trophozoites and cysts. *Heliyon* [Internet]. 2021;7(5):e06976. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2405844021010793>
10. Saleem U, Ejaz-ul-Haq M, Chudary Z, Ahmad B. Pharmacological Screening of *Annona Muricata*: A Review. *ASIAN J Agric Biol*. 2017;5(1):38–46.
11. Miranda NC, Araujo ECB, Justino AB, Cariaco Y, Mota CM, Costa-Nascimento LA, et al. Anti-parasitic activity of *Annona muricata* L. leaf ethanolic extract and its fractions against *Toxoplasma gondii* in vitro and in vivo. *J Ethnopharmacol* [Internet]. 2021;273:114019. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0378874121002464>
12. Fabrice TD, Macaire WH, Marrapu BK, Karuna MSL, Prasad RBN, Michel L. Effects of Soursop flowers (*Annona muricata* L.) extract on chemical changes of refined palm olein stored at frying temperature. *Food Sci Hum Wellness* [Internet]. 2017;6(4):187–94. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2213453016301847>
13. Md Roduan MR, Hamid RA, Cheah YK, Mohtarrudin N. Cytotoxicity, antitumor-promoting and antioxidant activities of *Annona muricata* in vitro. *J Herb Med* [Internet]. 2019;15:100219. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2210803318300277>
14. Justino AB, Miranda NC, Franco RR, Martins MM, Silva NM da, Espindola FS. *Annona muricata* Linn. leaf as a source of antioxidant compounds with in vitro antidiabetic and inhibitory potential against α -amylase, α -glucosidase, lipase, non-enzymatic glycation and lipid peroxidation. *Biomed Pharmacother* [Internet]. 2018;100:83–92. Available from:

- <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0753332217358316>
15. Birendra S, Ramappa H, Kotha S, M RR, Siddamsetty RS. Pharmacognostic Evaluation of Fruits and Leaves of *Annona muricata* L. 2020;10(1):86–92.
 16. Leiva González S. *Annona muricata* L. “guanábana” (Annonaceae), una fruta utilizada como alimento en el Perú prehispánico. *Arnaldoa*. 2018;25(1):127–40.
 17. Hernandez LV, González EM. La guanabana. Universidad Veracruzana, Facultad de Ciencias Agrícolas, Zona, Tuxpan; 1993.
 18. Ross IA. *Annona muricata*. *Med Plants World*. 2018;133–42.
 19. Moreira Macías RG, Rodríguez H, Héctor-Ardisana E, Feicán-Mejía C, Mestanza Velasco SA, Viera Arroyo W. In situ morphological characterization of soursop (*Annona muricata* L.) plants in Manabí, Ecuador. *Enfoque UTE*. 2020;11(2):58–70.
 20. Mbuyi PL, Assumani IZ, Ntezolo JZN, Kabasele DM, Wale IS, Massamba P, et al. *Annona muricata* (Graviola) (Annonaceae): Phytochemistry, Pharmacology and Future Directions, a Review. *Asian Plant Res J*. 2022;(October):9–45.
 21. Ross IA. *Annona muricata* L. *Med Plants World*, Vol 1. 2003;0:133–42.
 22. Solanki J, Mandaliya VB, Georrgie JJ. Medicinal properties of *Annona muricata* Extracts in various disease. *Recent Trends in Science and Technology-2020*. 2020;(January 2021):126–33.
 23. Minari JB, Chikezie CC. Analysis of annexin 7 gene of malignant prostatic hyperplasia-induced male wistar rats in the presence of *Annona muricata* . *J Taibah Univ Sci [Internet]*. 2019;13(1):460–7. Available from: <https://doi.org/10.1080/16583655.2019.1595358>
 24. Jiménez VM, Gruschwitz M, Schweiggert RM, Carle R, Esquivel P. Identification of phenolic compounds in soursop (*Annona muricata*) pulp by high-performance liquid chromatography with diode array and electrospray ionization mass spectrometric detection. *Food Res Int [Internet]*. 2014;65:42–6. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0963996914003664>
 25. Leite Neta MTS, de Jesus MS, da Silva JLA, Araujo HCS, Sandes RDD, Shanmugam S, et al. Effect of spray drying on bioactive and volatile

- compounds in soursop (*Annona muricata*) fruit pulp. Food Res Int [Internet]. 2019;124:70–7. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0963996918307609>
26. Aguilar-Hernández G, De Lourdes García-Magaña M, De los Ángeles Vivar-Vera M, Sáyago-Ayerdi SG, Sánchez-Burgos JA, Morales-Castro J, et al. Optimization of ultrasound-assisted extraction of phenolic compounds from *annona muricata* by-products and pulp. Molecules. 2019;24(5):1–15.
 27. Nam J-S, Park S-Y, Jang H-L, Rhee YH. Phenolic compounds in different parts of young *Annona muricata* cultivated in Korea and their antioxidant activity. Appl Biol Chem [Internet]. 2017;60(5):535–43. Available from: <https://doi.org/10.1007/s13765-017-0309-5>
 28. Batubara I, Achmadi S, Nurwendari W. Extraction technique to separate kaempferol from soursop (*annona muricata*) leaves. 2015 Jan 1;7:106–10.
 29. Leal FC, Farias FO, do Amaral W, Toci AT, Mafra MR, Igarashi-Mafra L. Green Solvents to Value *Annona muricata* L. Leaves as Antioxidants Source: Process Optimization and Potential as a Natural Food Additive. Waste and Biomass Valorization [Internet]. 2022;13(2):1233–41. Available from: <https://doi.org/10.1007/s12649-021-01581-0>
 30. Kim G-T, Tran NKS, Choi E-H, Song Y-J, Song J-H, Shim S-M, et al. Immunomodulatory Efficacy of Standardized *Annona muricata* (Graviola) Leaf Extract via Activation of Mitogen-Activated Protein Kinase Pathways in RAW 264.7 Macrophages. Evid Based Complement Alternat Med. 2016;2016:2905127.
 31. Sandoval L, Ettiene G, Pérez-Pérez E, Fuenmayor M, Raga J, Silva N. HPLC determination of flavonoids in fruits of soursop (*annona muricata* L.) from different plants. Rev la Fac Agron. 2014 Jan 1;31:785–800.
 32. Dabeek WM, Marra MV. Dietary Quercetin and Kaempferol: Bioavailability and Potential Cardiovascular-Related Bioactivity in Humans. Nutrients. 2019 Sep;11(10).
 33. Chagas M do SS, Behrens MD, Moragas-Tellis CJ, Penedo GXM, Silva AR, Gonçalves-de-Albuquerque CF. Flavonols and Flavones as Potential anti-Inflammatory, Antioxidant, and Antibacterial Compounds. Oxid Med Cell Longev. 2022;2022:9966750.

34. Sun S, Liu J, Zhou N, Zhu W, Dou QP, Zhou K. Isolation of three new annonaceous acetogenins from Graviola fruit (*Annona muricata*) and their anti-proliferation on human prostate cancer cell PC-3. *Bioorg Med Chem Lett*. 2016 Sep;26(17):4382–5.
35. Liaw C-C, Chang F-R, Lin C-Y, Chou C-J, Chiu H-F, Wu M-J, et al. New cytotoxic monotetrahydrofuran annonaceous acetogenins from *Annona muricata*. *J Nat Prod*. 2002 Apr;65(4):470–5.
36. Aguilar-Hernández G, Zepeda-Vallejo LG, García-Magaña MDL, Vivar-Vera MDLÁ, Pérez-Larios A, Girón-Pérez MI, et al. Extraction of alkaloids using ultrasound from pulp and by-products of soursop fruit (*Annona muricata* L.). *Appl Sci*. 2020;10(14):1–15.
37. Gyesi JN, Opoku R, Borquaye LS. Chemical Composition, Total Phenolic Content, and Antioxidant Activities of the Essential Oils of the Leaves and Fruit Pulp of *Annona muricata* L. (Soursop) from Ghana. Lorigan G, editor. *Biochem Res Int* [Internet]. 2019;2019:4164576. Available from: <https://doi.org/10.1155/2019/4164576>
38. Rojas-Armas JP, Arroyo-Acevedo JL, Palomino-Pacheco M, Ortiz-Sánchez JM, Calva J, Justil-Guerrero HJ, et al. Phytochemical Constituents and Ameliorative Effect of the Essential Oil from *Annona muricata* L. Leaves in a Murine Model of Breast Cancer. *Molecules*. 2022 Mar;27(6).
39. Bergman ME, Davis B, Phillips MA. Medically Useful Plant Terpenoids: Biosynthesis, Occurrence, and Mechanism of Action. *Molecules*. 2019 Nov;24(21).
40. Daddiouaissa D, Amid A, Kabbashi NA, Elnour AAM, Epandy Makbs. Cytotoxicity effect of Ionic Liquid-Graviola Fruit (*Annona muricata*) extract to Human Colon Cancer (HT29) Cell Lines. *IIUM Eng J*. 2021;22(2):50–66.
41. Shibula K, Velavan S. Determination of phytocomponents in methanolic extract of *Annona muricata* leaf Using GC-MS technique. *Int J Pharmacogn Phytochem Res*. 2015;7(6):1251–5.
42. de Santana KL, Galvão M de S, de Jesus MS, Nogueira JP, Narain N. HS-SPME optimization and extraction of volatile compounds from soursop (*Annona muricata* L.) pulp with emphasis on their characteristic impact compounds. *Food Sci Technol*. 2017;37(2):250–60.

43. Taiwo FO, Oyedeji O, Osundahunsi MT. Antimicrobial and Antioxidant Properties of kaempferol-3-O-glucoside and 1-(4-Hydroxyphenyl)-3-phenylpropan-1-one Isolated from the Leaves of *Annona muricata* (Linn.). *J Pharm Res Int.* 2019;2019(March):1–13.
44. Md Roduan MR, Hamid RA, Sulaiman H, Mohtarrudin N. *Annona muricata* leaves extracts prevent DMBA/TPA-induced skin tumorigenesis via modulating antioxidants enzymes system in ICR mice. *Biomed Pharmacother.* 2017;94:481–8.
45. George VC, Kumar DRN, Suresh PK, Kumar RA. Antioxidant, DNA protective efficacy and HPLC analysis of *Annona muricata* (soursop) extracts. *J Food Sci Technol.* 2015;52(4):2328–35.
46. Balderrama-Carmona AP, Silva-Beltrán NP, Gálvez-Ruiz J-C, Ruíz-Cruz S, Chaidez-Quiroz C, Morán-Palacio EF. Antiviral, Antioxidant, and Antihemolytic Effect of *Annona muricata* L. Leaves Extracts. Vol. 9, *Plants.* 2020.
47. Kim JY, Dao TTP, Song K, Park SB, Jang H, Park MK, et al. *Annona muricata* Leaf Extract Triggered Intrinsic Apoptotic Pathway to Attenuate Cancerous Features of Triple Negative Breast Cancer MDA-MB-231 Cells. *Evidence-based Complement Altern Med.* 2018;2018.
48. Syed Najmuddin SUF, Romli MF, Hamid M, Alitheen NB, Abd Rahman NMN. Anti-cancer effect of *Annona Muricata* Linn Leaves Crude Extract (AMCE) on breast cancer cell line. *BMC Complement Altern Med* [Internet]. 2016;16(1):1–20. Available from: <http://dx.doi.org/10.1186/s12906-016-1290-y>
49. Naik A, Sellappan K. Assessment of Genotoxic potential of Annonacin and *Annona muricata* L. extracts on human breast cancer (MCF-7) cells. *Adv Tradit Med.* 2020 Oct 1;21:1–11.
50. Hadisaputri YE, Habibah U, Abdullah FF, Halimah E, Mutakin M, Megantara S, et al. Antiproliferation activity and apoptotic mechanism of soursop (*Annona muricata* l.) leaves extract and fractions on mcf7 breast cancer cells. *Breast Cancer Targets Ther.* 2021;13:447–57.
51. Merl V, Mar R, Calzada F, Sol A, Garc N, Barbosa E, et al. Antitumor Potential of *Annona muricata* Linn. An Edible and Medicinal Plant in Mexico:

- In Vitro, In Vivo, and Toxicological Studies. 2021;
52. Alshaeri HK, Alasmari MM, Natto ZS, Pino-Figueroa A. Effects of *Annona muricata* Extract on Triple-Negative Breast Cancer Cells Mediated Through EGFR Signaling. *Cancer Manag Res*. 2020;12:12519–26.
 53. Minari JB, Okeke U. Chemopreventive effect of *Annona muricata* on DMBA-induced cell proliferation in the breast tissues of female albino mice. *Egypt J Med Hum Genet* [Internet]. 2014;15(4):327–34. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1110863014000573>
 54. Prasad SK, Veeresh PM, Ramesh PS, Natraj SM, Madhunapantula S V, Devegowda D. Phytochemical fractions from *Annona muricata* seeds and fruit pulp inhibited the growth of breast cancer cells through cell cycle arrest at G(0)/G(1) phase. *J Cancer Res Ther*. 2020;16(6):1235–49.
 55. Zorofchian S, Abdul H, Karimian H. *Annona muricata* leaves induce G 1 cell cycle arrest and apoptosis through mitochondria-mediated pathway in human HCT-116 and HT-29 colon cancer cells. *J Ethnopharmacol* [Internet]. 2014;1–13. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jep.2014.08.011>
 56. Tejasari M, Sastramihardja H, Abdurachman SA, Prasetyo D. Anticancer activity of novel soursop leaves active compound (sf-1603) through apoptotic induction in liver cancer. *Malaysian J Fundam Appl Sci*. 2018;14(2):226–34.
 57. Thomas SV, Paul J, Shrungeswara AH, Biswas S, Shah A, Subraya CK, et al. *Annona muricata* fruit extract protects against diethylnitrosamine- induced hepatocellular cancer in rats. 2019;12(6):272–82.
 58. Periyasamy L, Muruganantham B, Deivasigamani M, Lakshmanan H, Muthusami S. Acetogenin Extracted from *Annona muricata* Prevented the Actions of EGF in PA-1 Ovarian Cancer Cells. *Protein Pept Lett*. 2021;28(3):304–14.
 59. Addai SN, Mshimesh BAR, Al-Shammari AM. Anti-proliferative activity of annona muricata seeds extracts against esophageal carcinoma within skg cell line. *Int J Drug Deliv Technol*. 2021;11(1):21–8.
 60. Moghadamtousi SZ, Kadir HA, Paydar M, Rouhollahi E, Karimian H. *Annona muricata* leaves induced apoptosis in A549 cells through mitochondrial-mediated pathway and involvement of NF-κB. *BMC Complement Altern Med*. 2014;14(1):1–13.

61. Adaramoye OA, Oladipo TD, Akanni OO, Abiola OJ. Hexane fraction of *Annona muricata* (Sour sop) seed ameliorates testosterone-induced benign prostatic hyperplasia in rats. *Biomed Pharmacother* [Internet]. 2019;111:403–13. Available from:
<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0753332218364904>
62. Pieme AA, Kumar GG, Dongmo SS, Moukette MM, Boyoum FF, Ngogang YY, et al. Antiproliferative activity and induction of apoptosis by *Annona muricata* (Annonaceae) extract on human cancer cells. *BMC Complement Altern Med*. 2014;14(1):1–10.
63. Asare GA, Afriyie D, Ngala RA, Abutiate H, Doku D, Mahmood SA, et al. Antiproliferative activity of aqueous leaf extract of *Annona muricata* L. on the prostate, BPH-1 cells, and some target genes. *Integr Cancer Ther*. 2015;14(1):65–74.
64. Naik AV, Dessai SN, Sellappan K. Antitumour activity of *Annona muricata* L. leaf methanol extracts against Ehrlich Ascites Carcinoma and Dalton's Lymphoma Ascites mediated tumours in Swiss albino mice. *Libyan J Med* [Internet]. 2021;16(1). Available from:
<https://doi.org/10.1080/19932820.2020.1846862>
65. Salsabila IA, Nugraheni N, Ahlina FN, Haryanti S, Meiyanto E. Synergistic Cotreatment Potential of Soursop (*Annona muricata* L.) Leaves Extract with Doxorubicin on 4T1 Cells with Antisenescence and Anti-reactive-oxygen-species Properties. *Iran J Pharm Res IJPR*. 2021;20(2):57–67.
66. Torres CDS, Santos FDS, Guiguer EL, Araújo AC De, Barbalho SM, Bueno PCDS, et al. Effect of *morinda citrifolia* and *annona muricata* on erlich tumor cells in swiss albino mice and in vitro fibroblast cells. *J Med Food*. 2019;22(1):46–51.
67. Bento EB, Júnior FE de B, de Oliveira DR, Fernandes CN, de Araújo Delmondes G, Cesário FRAS, et al. Antiulcerogenic activity of the hydroalcoholic extract of leaves of *Annona muricata* Linnaeus in mice. *Saudi J Biol Sci* [Internet]. 2018;25(4):609–21. Available from:
<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1319562X16000267>
68. Hamid RA, Foong CP, Ahmad Z, Hussain MK. Antinociceptive and anti-ulcerogenic activities of the ethanolic extract of *annona muricata* leaf. *Rev*

- Bras Farmacogn. 2012;22(3):630–41.
69. Moghadamtousi SZ, Rouhollahi E, Karimian H, Fadaeinasab M, Abdulla MA, Kadir HA. Gastroprotective activity of *Annona muricata* leaves against ethanol-induced gastric injury in rats via Hsp70/Bax involvement. *Drug Des Devel Ther.* 2014;8(October):2099–111.
 70. Sudjarwo S. Validation and development of tlc-densitometry method for standardization of soursop leaf extract (*annona muricata* linn .) with quercetin validation and development of tlc-densitometry method for standardization of soursop leaf extract *Annona Muricata* . 2019;(May).
 71. Foong CP, Hamid RA. Evaluation of anti-inf ammatory activities of ethanolic extract of *Annona muricata* leaves. *Rev Bras Farmacogn.* 2012;22(6):1301–7.
 72. Bitar RM, Fahmi RR, Borjac JM. *Annona muricata* extract reduces inflammation via inactivation of NALP3 inflammasome. *J Nat Remedies.* 2019;19(1):12–23.
 73. de Sousa OV, Vieira GDV, de Pinho J de JRG, Yamamoto CH, Alves MS. Antinociceptive and anti-inflammatory activities of the ethanol extract of *Annona muricata* L. leaves in animal models. *Int J Mol Sci.* 2010;11(5):2067–78.
 74. Olasehinde OR, Afolabi OB, Owolabi OV, Akawa AB, Omiyale OB. GC–MS analysis of phytochemical constituents of methanolic fraction of *Annona muricata* leaf and its inhibition against two key enzymes linked to type II diabetes. *Sci African* [Internet]. 2022;16:e01178. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2468227622000862>
 75. Khalid N, Kabo P, Djide N. Antihyperglycemic Effectiveness Test of 96% Ethanol Extract of Soursop Leaves on *Mus musculus* Induced by Streptozotocin. *Maj Kedokt Bandung.* 2020 Sep 1;52:131–8.
 76. Justino AB, Miranda NC, Franco RR, Martins MM, Silva NM da, Espindola FS. *Annona muricata* Linn. leaf as a source of antioxidant compounds with in vitro antidiabetic and inhibitory potential against α -amylase, α -glucosidase, lipase, non-enzymatic glycation and lipid peroxidation. *Biomed Pharmacother* [Internet]. 2018;100(January):83–92. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2018.01.172>
 77. Adeyemi DO, Komolafe OA, Adewole OS, Martins EM, Kehinde AT. Anti

- hyperglycemic activities of *Annona muricata* (Linn). *African J Tradit Complement Altern Med*. 2009;6(1):62–9.
78. Alsenosy A-WA, El-Far AH, Sadek KM, Ibrahim SA, Atta MS, Sayed-Ahmed A, et al. Graviola (*Annona muricata*) attenuates behavioural alterations and testicular oxidative stress induced by streptozotocin in diabetic rats. *PLoS One*. 2019;14(9):e0222410.
 79. Florence NT, Benoit MZ, Jonas K, Alexandra T, Désiré DDP, Pierre K, et al. Antidiabetic and antioxidant effects of *Annona muricata* (Annonaceae), aqueous extract on streptozotocin-induced diabetic rats. *J Ethnopharmacol* [Internet]. 2014;151(2):784–90. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0378874113006569>
 80. Folorunso A, Akintelu S, Oyebamiji AK, Ajayi S, Abiola B, Abdusalam I, et al. Biosynthesis, characterization and antimicrobial activity of gold nanoparticles from leaf extracts of *Annona muricata*. *J Nanostructure Chem* [Internet]. 2019;9(2):111–7. Available from: <https://doi.org/10.1007/s40097-019-0301-1>
 81. Suryan S, Nagananda GS, Hamsapriye, Anand P, Seshagiri S. An Ethnobotanical Comparative Analysis of the Pharmacological Aspects of *Annona reticulata*, *Annona squamosa* and *Annona muricata*, with Mathematical Modeling. *Res J Pharm Biol Chem Sci*. 2018;9(1):326–36.
 82. Vieira GHF, Mourão JA, Ângelo ÂM, Costa RA, Vieira RHS dos F. Antibacterial effect (in vitro) of moringa oleifera and annona muricata against gram positive and gram negative bacteria. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo*. 2010;52(3):129–32.
 83. Rodriguez-Perez JL, Millones-Gomez PA. Antibacterial Effect of *Annona muricata* L. Leaves on *Streptococcus mutans* ATCC 25175 Strains. *J Clin Diagnostic Res*. 2019;(October).
 84. Mithun Pai BH, Rajesh G, Shenoy R, Rao A. Anti-microbial efficacy of Soursop leaf extract (*Annona muricata*) on oral pathogens: An in-vitro study. *J Clin Diagnostic Res*. 2016;10(11):ZC01–4.
 85. Pinto N de CC, Campos LM, Evangelista ACS, Lemos ASO, Silva TP, Melo RCN, et al. Antimicrobial *Annona muricata* L. (soursop) extract targets the cell membranes of Gram-positive and Gram-negative bacteria. *Ind Crops Prod*

- [Internet]. 2017;107:332–40. Available from:
<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0926669017303746>
86. Sokpe A, Mensah MLK, Koffuor GA, Thomford KP, Arthur R, Jibira Y, et al. Hypotensive and Antihypertensive Properties and Safety for Use of *Annona muricata* and *Persea americana* and Their Combination Products. *Evid Based Complement Alternat Med*. 2020;2020:8833828.
 87. Eunice O, Adetokunbo OA, Temidayo O, Omobowale O. Ameliorative effects of *Annona muricata* Linn . (Annonaceae) against potassium dichromate-induced hypertension in vivo : involvement of Kim-1 / p38 MAPK / Nrf2 signaling Abstract : 2019;1–21.
 88. El-Wakil ES, Abdelmaksoud HF, AbouShousha TS, Ghallab MMI. Evaluation of *Annona muricata* (Graviola) leaves activity against experimental trichinellosis: in vitro and in vivo studies. *J Helminthol*. 2021 Sep;95:e53.
 89. Ferreira LE, Castro PMN, Chagas ACS, França SC, Beleboni RO. In vitro anthelmintic activity of aqueous leaf extract of *Annona muricata* L. (Annonaceae) against *Haemonchus contortus* from sheep. *Exp Parasitol* [Internet]. 2013;134(3):327–32. Available from:
<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0014489413001094>
 90. Cristina R, Trindade P, Luna JDES, De MRF, Pedro P, Silva DA, et al. Larvicidal activity and seasonal variation of *Annona muricata* (Annonaceae) extract on *Plutella xylostella* (Lepidoptera : Plutellidae). 2011;37(2):223–7.
 91. Rodrigues AM, Silva AAS, Pinto CCC, Lima Dos Santos D, Carneiro de Freitas JC, Martins VEP, et al. Larvicidal and Enzymatic Inhibition Effects of *Annona muricata* Seed Extract and Main Constituent Annonacin against *Aedes aegypti* and *Aedes albopictus* (Diptera: Culicidae). *Pharmaceuticals* (Basel). 2019 Jul;12(3).
 92. Onohuean H, Alagbonsi AI, Usman IM, Ezeonwumelu JOC. *Annona muricata* Linn and *Khaya grandifoliola* C . DC . Reduce Oxidative Stress In Vitro and Ameliorate Plasmodium berghei -Induced Parasitemia and Cytokines in BALB / c Mice. 2021;26:1–10.
 93. Son Y, Lee H, Son S, Lee C, Kim S. Ameliorative Effect of *Annona muricata* (Graviola) Extract on Hyperglycemia Induced Hepatic Damage in Type 2 Diabetic Mice. 2021;

94. Oladele JO, Adewale OO, Oyewole OI, Salami MO, Owoade G, Oyeleke OM. *Annona muricata* protects against cadmium-mediated oxidative damage in the brain and liver of rats. *Acta Fac Medicae Naissensis*. 2020;37(3):252–60.
95. Moghadamtousi SZ, Rouhollahi E, Hajrezaie M, Karimian H, Abdulla MA, Kadir HA. *Annona muricata* leaves accelerate wound healing in rats via involvement of Hsp70 and antioxidant defence. *Int J Surg* [Internet]. 2015;18:110–7. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijssu.2015.03.026>
96. Gavamukulya Y, Wamunyokoli F, El-Shemy HA. *Annona muricata*: Is the natural therapy to most disease conditions including cancer growing in our backyard? A systematic review of its research history and future prospects. *Asian Pac J Trop Med* [Internet]. 2017;10(9):835–48. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1995764517306302>
97. Zubaidi SN, Mohd Nani H, Ahmad Kamal MS, Abdul Qayyum T, Maarof S, Afzan A, et al. *Annona muricata*: Comprehensive Review on the Ethnomedicinal, Phytochemistry, and Pharmacological Aspects Focusing on Antidiabetic Properties. *Life*. 2023;13(2).