



Propiedades farmacológicas de *Annona muricata* como terapia alternativa en el tratamiento del cáncer: revisión sistemática

Pharmacological properties of Annona muricata as an alternative therapy in cancer treatment: Systematic review

Propriedades farmacológicas da Annona muricata como terapia alternativa no tratamento do câncer: revisão sistemática

Antonio José Obregón-La Rosa^{1*}, Sarela Alfaro-Cruz²

Received: Aug/19/2023 • Accepted: May/10/2024 • Published: Aug/31/2024

Resumen

[Objetivo] El objetivo fue determinar las propiedades farmacológicas y terapéuticas de la *Annona muricata*, como terapia alternativa o preventiva para el tratamiento del cáncer. **[Métodos]** Se realizó una búsqueda sistemática en tres bases de datos (Scopus, Pubmed/MEDLINE y Web of Science) utilizando palabras claves y vocabularios controlados sobre *Annona muricata*, terapia alternativa o preventiva y tratamiento del cáncer, siguiendo la metodología de la declaración Prisma. Después de la búsqueda inicial, los estudios seleccionados se exportaron al gestor bibliográfico de referencias Mendeley. Para la extracción de los datos de los estudios incluidos, se utilizó el programa Excel, y se empleó un formulario referencial. **[Resultados]** Se seleccionaron diez estudios, los cuales evidenciaron el efecto farmacológico de los extractos de hojas de *Annona muricata* sobre las células cancerígenas diversas. Todos los estudios seleccionados correspondieron a ensayos *in vitro/in vivo*. Asimismo, los estudios demostraron la presencia de diversos compuestos bioactivos presentes en la *Annona muricata*, los cuales le confieren un poder citotóxico y anticancerígeno. **[Conclusiones]** Esta revisión sistemática demostró que la *Annona muricata*, es una planta de excelente potencial anticancerígeno y citotóxico, para ser utilizada como terapia alternativa o complementaria en diversos tipos de cáncer, debido a que presenta compuestos bioactivos, como acetogeninas, compuestos fenólicos, flavonoides, alcaloides, entre otros, cuyo efecto principal es la apoptosis de células cancerígenas. Sin embargo, se requieren de mayores análisis, principalmente de intervención, para probar su efectividad en beneficio de la salud humana.

Palabras clave: *Annona muricata*; annonaceae; terapia alternativa; actividad citotóxica; flavonoides; acetogeninas; apoptosis; componentes bioactivos.

* Autor para correspondencia

Antonio José Obregón-La Rosa, ✉ c23320@utp.edu.pe,  <https://orcid.org/0000-0002-1385-7682>

Sarela Alfaro-Cruz, ✉ salfaro@unab.edu.pe,  <https://orcid.org/0000-0001-7383-8056>

1 Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad Tecnológica del Perú, Lima, Perú.

2 Facultad de Ingeniería, Universidad Nacional de Barranca, Barranca, Perú.



Abstract

[Objective] The objective was to determine the pharmacological and therapeutic properties of *Annona muricata* as an alternative or preventive therapy for cancer treatment. **[Methodology]** A systematic search was conducted in 3 databases (Scopus, Pubmed/MEDLINE, and Web of Science) using keywords and controlled vocabularies on *Annona muricata*, alternative or preventive therapy, and cancer treatment, following the methodology of the PRISMA statement. After the initial search, selected studies were exported to Mendeley as the bibliographic reference manager. Excel and a reference form were used for data extraction of the included studies. **[Results]** Ten studies were selected, which evidenced the pharmacological effect of *Annona muricata* leaf extracts on various cancer cells. All the selected studies corresponded to *in vitro*/in vivo assays. In addition, the studies demonstrated the presence of several bioactive compounds present in *Annona muricata*, which confer cytotoxic and anticarcinogenic power. **[Conclusions]** This systematic review showed that *Annona muricata* is a plant with excellent anticancer and cytotoxic potential to be used as an alternative or complementary therapy in various types of cancer because it has bioactive compounds such as acetogenins, phenolic compounds, flavonoids, and alkaloids, whose main effect is the apoptosis of cancer cells. However, further studies, mainly intervention studies, are required to prove its effectiveness to benefit human health.

Keywords: *Annona muricata*; annonaceae; alternative therapy; cytotoxic activity; flavonoids; acetogenins; apoptosis; bioactive compounds.

Resumo

[Objetivo] O objetivo foi determinar as propriedades farmacológicas e terapêuticas da *Annona muricata* como uma terapia alternativa ou preventiva para o tratamento do câncer. **[Métodos]** Foi realizada uma busca sistemática em três bancos de dados (Scopus, Pubmed/MEDLINE e *Web of Science*) usando palavras-chave e vocabulários controlados sobre *Annona muricata*, terapia alternativa ou preventiva e tratamento do câncer, seguindo a metodologia da declaração Prisma. Após a busca inicial, os estudos selecionados foram exportados para o gerenciador bibliográfico de referência Mendeley. Os dados dos estudos incluídos foram extraídos usando o software Excel e um formulário de referência. **[Resultados]** Foram selecionados dez estudos que mostraram o efeito farmacológico dos extratos de folhas de *Annona muricata* em várias células cancerígenas. Todos os estudos selecionados foram ensaios *in vitro/invivo*. Os estudos também demonstraram a presença de vários compostos bioativos presentes na *Annona muricata*, atribuindo-lhe propriedades citotóxicas e anticancerígenas. **[Conclusões]** Essa revisão sistemática mostrou que a *Annona muricata* é uma planta com excelente potencial anticancerígeno e citotóxico para uso como terapia alternativa ou complementar em vários tipos de câncer, pois contém compostos bioativos como acetogeninas, compostos fenólicos, flavonoides, alcaloides, entre outros, cujo principal efeito é a apoptose das células cancerígenas. No entanto, é necessária uma análise mais aprofundada, principalmente da intervenção, para comprovar sua eficácia em beneficiar a saúde humana.

Palavras-chave: *Annona muricata*; annonaceae; terapia alternativa; atividade citotóxica; flavonoides; acetogeninas; apoptose; componentes bioativos.



Introducción

La *Annona muricata*, comúnmente llamada graviola, *soursop*, guanabana, entre otros nombres comunes, es una planta tropical originaria de los andes sudamericanos; pertenece a la familia de las *Annonaceas*, del orden de las Magnoliales y de la división Magnoliophyta (Gavamukulya *et al.*, 2017). Los géneros de *Annona* comprenden más de 70 especies, siendo la *A. muricata* la más cultivada (Leal y Paull, 2023; Nayak y Hegde, 2021; Pinto *et al.*, 2005).

Las frutas de la *A. muricata* son muy aceptadas en los lugares donde se cultiva, debido a su agradable sabor y aceptabilidad, además son muy utilizadas por la industria de los alimentos en la preparación de jugos, bebidas, néctares, helados, etc. (Coria-Téllez *et al.*, 2018; Santos *et al.*, 2023). Una amplia gama de propiedades medicinales se ha asociado a diferentes partes de *A. muricata*, principalmente hojas y tallos, donde las comunidades indígenas la utilizan como medicina popular (Badrie y Schauss, 2010). Las semillas obtenidas del procesamiento de la fruta se consideran subproductos con proteínas que podrían utilizarse como ingredientes en la fabricación de alimentos (López-Mártir *et al.*, 2024).

Investigaciones recientes han mostrado mucho interés en esta planta, debido a su alto potencial de nutrientes y de compuestos bioactivos, como los compuestos fenólicos (Jiménez *et al.*, 2014), fibra dietaria, vitaminas, entre otros (Anaya-Esparza *et al.*, 2020; Mutakin *et al.*, 2022; Nolasco-González *et al.*, 2022; Quílez *et al.*, 2018). Asimismo, esta planta es bien conocida por su potencial terapéutico, el cual incluye propiedades antitumorales, antiinflamatorias y antimicrobianas (Campos *et al.*, 2024).

Numerosos estudios de la planta de *A. muricata* validan su uso como anticancerígeno (Fakudze *et al.*, 2023; Jepkorir *et al.*, 2018; Yajid *et al.*, 2018). Las investigaciones han revelado que induce citotoxicidad, ya sea a través de la inhibición de la síntesis de ATP, mediante el bloqueo de los complejos mitocondriales, o mediante la promoción de la apoptosis, a través de la regulación de alfa-Bax y de Bcl-2, por lo cual se podría usar como un agente quimiopreventivo para el tratamiento del cáncer (Prasad *et al.*, 2019).

El cáncer se ha convertido en un importante problema de salud pública en todo el mundo. La Organización Mundial de la Salud estima que en el año 2020 más de 10 millones de muertes se debieron al cáncer; asimismo, a cerca de 400,000 niños y niñas se les diagnostica anualmente con esta enfermedad (Ferlay *et al.*, 2021). Se espera que para el año 2040 se registren 27.6 millones de casos nuevos y 16.3 millones de muertes por la enfermedad de cáncer (Ferlay *et al.*, 2021).

La medicina complementaria y alternativa se define como un medio de tratamiento que está fuera del alcance del tratamiento médico moderno (Yajid *et al.*, 2018). Estos tratamientos pueden utilizarse como agentes terapéuticos y preventivos para ayudar a combatir enfermedades físicas o mentales. Ante esto, sería interesante aprovechar el uso de plantas medicinales de forma integral, como la *A. muricata*, la cual podría utilizarse como un tratamiento alternativo en la enfermedad del cáncer, debido a sus propiedades medicinales (Yajid *et al.*, 2018). El uso de la medicina alternativa y complementaria está ganando importancia actualmente debido a su aplicación en el tratamiento de varias enfermedades en comparación con otros tipos de tratamientos (Salawu *et al.*, 2009).



En ese orden de ideas, la presente revisión sistemática busca estudiar las propiedades farmacológicas y terapéuticas de cada una de las partes de la planta de *A. muricata* y evaluar su potencial para la medicina alternativa o preventiva en el tratamiento del cáncer, por lo cual, el objetivo de la presente investigación es determinar las propiedades farmacológicas y terapéuticas de la *A. muricata* como terapia alternativa o preventiva para el tratamiento del cáncer.

Metodología

Criterio de elegibilidad

Se redactó la pregunta PICOS (población, intervención, resultados, diseño del

estudio) a partir de la siguiente interrogante de investigación: ¿cuáles son las propiedades farmacológicas y terapéuticas de la *A. muricata*, como terapia alternativa o preventiva para el tratamiento del cáncer?

En primer lugar, se identificaron los términos de búsqueda de la pregunta PICO (Tabla 1).

Posteriormente, los términos identificados se adecuaron a la búsqueda sistemática (Tabla 2), para esto se utilizó los operadores booleanos (OR, AND, NOT) y los símbolos de truncamiento (*). Como límites de la búsqueda sistemática, se seleccionaron publicaciones de acceso libre en el periodo 2015-2023, en los idiomas inglés y español.

Tabla 1. Identificación de términos de búsqueda a partir de la pregunta PICO

P	Población	<i>Annona muricata</i>	Guanábana, <i>Annona muricata</i> , graviola, soursop, annona.*
I	Intervención	Medicina alternativa y medicina preventiva	<i>Alternative medicine, preventive medicine, preventive therapy, alternative therapy, "traditional medicinal uses", herbal medicine, ethnomedicine, Phytomedicine.</i>
C	Comparación	-----	-----
O	Resultados	Tratamiento del cáncer.	<i>Bioactivity, Cytotoxicity, Phytochemical*, apoptosis, cytotoxicity, anti-inflammatory, Acetogenin*, neoplasia*, tumor*, cancer*, "Malignant neoplasm*", "benign Neoplasm".</i>

Fuente: elaboración propia.

Tabla 2. Adecuación de los términos PICO para su búsqueda sistemática

P	(Guanábana OR <i>Annona muricata</i> OR graviola OR soursop OR annona*).
I	("Alternative medicine" OR "preventive medicine" OR "preventive therapy" OR "alternative therapy" OR "traditional medicinal uses" OR "herbal medicine" OR ethnomedicine OR phytomedicine).
C	-----
O	(Bioactivity OR cytotoxicity OR phytochemical* OR apoptosis OR cytotoxicity OR anti-inflammatory OR acetogenin* OR neoplasia* OR tumor* OR cancer* OR "malignant neoplasm*" OR "benign neoplasm").

Fuente: elaboración propia.



Fuentes de información

Con el fin de garantizar una cobertura suficiente e identificar los artículos más relevantes, se realizó una búsqueda sistemática en tres bases de datos: Scopus, Pubmed/MEDLINE y Web of Science.

Estrategia de búsqueda

En este aspecto, se siguieron las recomendaciones de la declaración PRISMA (elementos preferidos para revisiones sistemáticas y metaanálisis) (Moher *et al.*, 2009; Page *et al.*, 2021), se utilizaron como criterios de inclusión y exclusión lo mostrado en la Tabla 3. Los criterios de inclusión consideraron cualquier estudio que considere:

1) la *A. muricata* como medicina alternativa o terapéutica en el tratamiento del cáncer; 2) efecto de los compuestos bioactivos de la *A. muricata* sobre el cáncer; 3) bioactividad y citotoxicidad de la *A. muricata*. Asimismo, no se consideraron estudios sobre: 1) tratamientos alternativos o terapéuticos para tratamiento del cáncer con otros vegetales ni con subproductos preparados a base de alguna parte de la *A. muricata*; 2) estudios que incluyan a la *A. muricata* para otros tipos de tratamientos diferentes al cáncer; 3) reportes y series de casos, informes de conferencias, artículos de revisión ni revisiones sistemáticas. La revisión sistemática de la literatura fue completada en mayo del 2023.

Tabla 3. PICO, criterios de inclusión y exclusión

PICO	Criterios de inclusión	Criterios de exclusión
P: Población, participantes o pacientes.	Se incluyeron estudios sobre la especie <i>A. muricata</i> .	Otras especies de Annonaceas, diferentes de <i>A. muricata</i> .
I: Intervención o exposición.	Las intervenciones elegibles incluyeron cualquier tratamiento de medicina alternativa que contenga la planta y el fruto de <i>A. muricata</i> en el tratamiento del cáncer.	<ul style="list-style-type: none"> - Estudios de tratamientos alternativos con otros vegetales ni con subproductos preparados a base de alguna parte de <i>A. muricata</i>. - Estudios que incluyan a la <i>A. muricata</i> para tratamientos alternativos diferentes al cáncer.
C: control	-----	
O: <i>outcomes</i> o resultados	<ul style="list-style-type: none"> - Estudios sobre el efecto de los compuestos bioactivos de <i>A. muricata</i> sobre el cáncer. - Estudios sobre la bioactividad y la citotoxicidad de la <i>A. muricata</i>, rerefidos al cáncer. - Estudios sobre las propiedades farmacológicas referidas al cáncer. 	
S: Diseño del estudio	<ul style="list-style-type: none"> - Ensayos controlados aleatorio individuales o grupales. - Estudios observacionales como caso-control, cohorte, estudios transversales y ecológicos. - Literatura gris. - Estudios <i>in vivo/in vitro</i> 	Reportes y series de casos, informes de conferencias, artículos de revisión ni revisiones sistemáticas.

Fuente: elaboración propia.



Proceso de selección y extracción de los estudios

Después de la búsqueda inicial, los estudios seleccionados se exportaron al gestor bibliográfico de referencias Mendeley. Dos autores independientes (J. F. C. C. y R. M. M. N.) revisaron los títulos y resúmenes, y en caso de desacuerdo entre los dos revisores se contó con un tercer autor dirimente (A. B. B.), quien evaluó y resolvió alguna discrepancia.

Para extraer los datos de los estudios incluidos se utilizó el programa Excel, utilizándose siempre un tercer revisor (A. B. B.) en caso de discrepancias. Se creó un formulario de extracción de datos, cuyas referencias fueron las recomendaciones de Cochrane (Higgins *et al.*, 2019).

cumplieron con el tipo de diseño de estudios considerados. Al final, se seleccionaron 10 estudios que fueron elegibles para una revisión narrativa completa (Figura 1).

Características de los estudios

Todos los estudios seleccionados correspondieron a ensayos *in vitro/in vivo* (Tabla 4). Cinco estudios estudiaron el cáncer de mama (Hadisaputri *et al.*, 2021; Kim *et al.*, 2018; Merlín-Lucas *et al.*, 2021; Prasad *et al.*, 2019; Syed Najmuddin *et al.*, 2016) y dos el cáncer de colon (Liu *et al.*, 2016; Moghadamtousi *et al.*, 2015b). Un análisis sobre cáncer cervical (Qorina *et al.*, 2020), otro sobre cáncer de piel (Chamcheu *et al.*, 2018) y uno sobre el cáncer de próstata (Sun

Resultados

Selección de estudios

En total, se identificaron 216 estudios, obtenidos a partir de tres bases de datos (PubMed, Scopus y Web of Science). Después de eliminar 20 duplicados, quedaron 196 artículos para la revisión de títulos y resúmenes, y 116 fueron excluidos por no cumplir con los criterios de inclusión. Por lo tanto, 80 artículos se sometieron a una evaluación de texto completo de su elegibilidad. En 10 artículos, la población no incluyó exclusivamente estudios sobre la especie *A. muricata*, 30 no cumplieron con el criterio de intervención referido a estudios sobre el cáncer, cinco no cumplieron con el criterio de resultado y 25 no

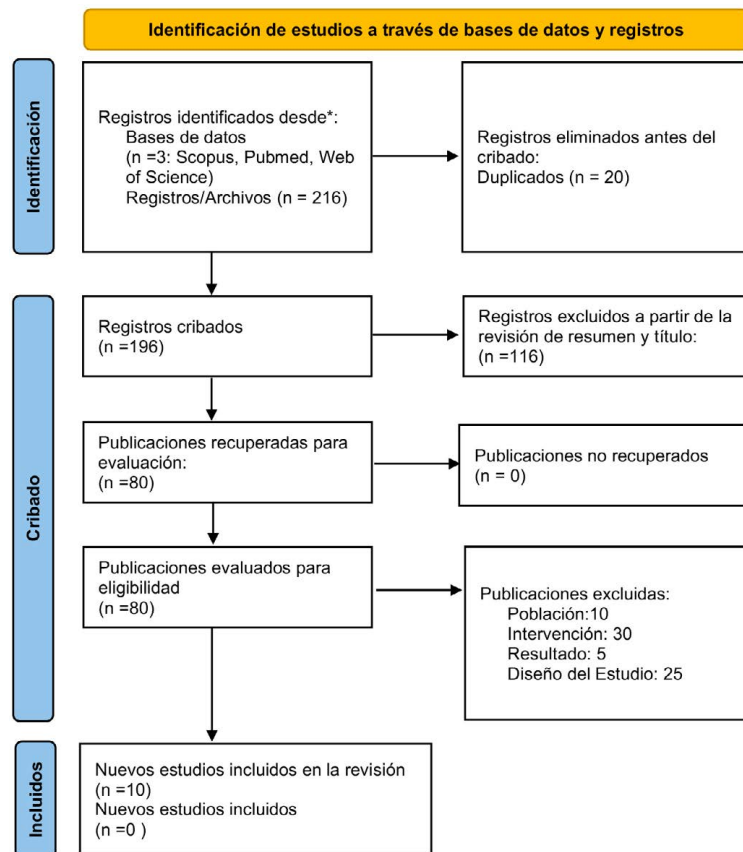


Figura 1. Diagrama de flujo PRISMA

Adaptado de Page *et al.* (2021)



et al., 2017). Los estudios fueron cuasiexperimentales y la mayoría correspondieron a los efectos del extracto de hojas de *A. muricata* sobre el cáncer. Un estudio (Sun *et*

al., 2017) evaluó los efectos del extracto del tallo y otro (Prasad *et al.*, 2020) los efectos de la pulpa y semilla de *A. muricata* sobre el cáncer.

Tabla 4. Características de los estudios seleccionados

Características de los estudios			Resultados	
Autor, año	Tipo de estudio	Objetivo	Tipo de cáncer	Resultados
Qorina <i>et al.</i> (2020)	Ensayo <i>in vitro</i>	Analizar la potencia de hojas de <i>A. muricata</i> como nuevo tratamiento alternativo para el cáncer de cuello uterino.	Cáncer cervical	Actividad citotóxica contra células HeLa cervicales.
Moghadamtousi, <i>et al.</i> (2015b)	Ensayo <i>in vivo</i>	Evaluar propiedades quimio-preventivas de las hojas de <i>A. muricata</i> en focos de criptas aberrantes colónicas inducidas por azoximetano (ACF) en ratas.	Cáncer de colon	Reducción de la formación de criptas aberrantes en el colon. Aumento en niveles de antioxidantes enzimáticos y disminución en el nivel de malonaldehído del tejido de colon.
Liu <i>et al.</i> (2016)	Ensayo <i>in vitro</i>	Estudiar mecanismos moleculares subyacentes a la apoptosis de células de cáncer de hígado causada por el extracto de hojas de <i>A. muricata</i> .	Cáncer de hígado Cáncer de colon	El extracto inhibió la viabilidad de células HepG de cáncer de hígado y HCT116 de cáncer de colon; asimismo, desencadena la apoptosis.
Hadisaputri <i>et al.</i> (2021)	Ensayo <i>in vivo</i>	Estudiar el efecto citotóxico de extracto de hoja de <i>A. muricata</i> usando MCF7 células cancerosas de mama.	Cáncer de mama	El tratamiento de las células de cáncer de mama utilizando la fracción de acetato de etilo de la hoja de <i>A. muricata</i> , produce un mayor nivel de citotoxicidad.
Kim <i>et al.</i> (2018)	Ensayo <i>in vitro</i>	Investigar los efectos del extracto crudo de graviola <i>in vitro</i> en células de cáncer de mama; en particular, identificar un agente contra el cáncer de mama triple negativo (TNBC).	Cáncer de mama	El extracto crudo de las hojas de graviola indujo apoptosis mitocondrial, proliferación celular suprimida y disminución de la motilidad celular en células TNBC MDA-MB-231.
Chamcheu <i>et al.</i> (2018)	<i>In vitro/in vivo</i>	Se investigaron los efectos de un extracto en polvo de hojas de graviola, sobre dos líneas celulares de cáncer de piel.	Cáncer de piel	El extracto de hoja/tallo de graviola puede inhibir la proliferación celular, la motilidad y la clonogenicidad, inducir la apoptosis.
Merlín-Lucas <i>et al.</i> (2021)	<i>In vitro/in vivo</i>	Se evaluó la actividad citotóxica de extractos etanólicos de <i>A. muricata</i> recolectados en Acapulco y Tecpan, en el Estado de Guerrero por vía oral en ratones Balb/c inoculados con células 4T1.	Cáncer de mama	La rutina y otros flavonoides como la nicotiflorina y la narcisina presentes en el extracto pueden ser responsables de las actividades citotóxicas y antitumoral.
Sun <i>et al.</i> (2017)	<i>In vitro/in vivo</i>	Determinar nuevas acetogeninas en <i>A. muricata</i> y evaluar su potencial contra en el cáncer.	Varios	Nuevas especies de acetogeninas; asimismo se evaluó su potencial antiproliferativo contra el cáncer de próstata.
Prasad <i>et al.</i> (2020)	Ensayo <i>in vivo</i>	Estudiar las propiedades anticancerígenas de los fitoquímicos extraídos de la pulpa y semilla de <i>A. muricata</i> .	Cáncer de mama	Potencial antioxidante, antiinflamatorio y anticancerígenos de los extractos de pulpa y semilla de <i>A. muricata</i> .
Syed Najmuddin <i>et al.</i> (2016)	Ensayo <i>in vivo</i>	Se evaluaron los efectos antiproliferativos y anticancerígenos del extracto crudo de <i>A. muricata</i> en líneas celulares de cáncer de mama.	Cáncer de mama	Se redujo el tamaño y el peso del tumor, mostró características antimetastásicas e indujo la apoptosis <i>in vitro</i> e <i>in vivo</i> de las cuatro células T1.



Compuestos anticancerígenos presentes en *Annona muricata*

La Tabla 5 detalla los estudios que relacionan los compuestos anticancerígenos presentes en la *A. muricata* y sus efectos en los diversos tipos de cáncer estudiados. Moghadamtousi *et al.* (2015b) y Sun *et al.* (2017) señalan que el principal compuesto cancerígeno presente en la *A. muricata* corresponde a la annomuricina, la cual pertenece a los acetogeninas. Por su parte, Merlín-Lucas *et*

al. (2021) afirman que los extractos de hojas de *A. muricata* presentan una variedad de compuestos bioactivos como flavonoides, rutina, narcisina y nicotiflorina, que tiene una alta actividad citotóxica y antimoral, sobre las células cancerígenas. Prasad *et al.* (2020) encontraron en el extracto de pulpa de *A. muricata* la presencia de fenoles, esteroides, taninos, flavonoides, terpenoides, glicósidos, alcaloides, carbohidratos y proteínas, como constituyentes fitoquímicos.

Tabla 5. *Compuestos anticancerígenos presentes en la Annona muricata con potencial farmacológico*

Autor (año)	Parte utilizada	Compuestos encontrados	Actividad farmacológica	Mecanismo de acción	Resultado
Moghadamtousi <i>et al.</i> (2015b)	Hojas	Annomuricina E	Actividad citotóxica	La annomuricina E inhibió el crecimiento de las células HT-29 y la detención del ciclo celular G1 y la inducción temprana de apoptosis en células HT-29.	El efecto farmacológico de hojas de <i>A. muricata</i> podría deberse, en parte, a la presencia de annomuricina E. Esta acetogenina suprime la proliferación de células HT-29 selectivamente e indujo apoptosis que se asoció con G1 detención del ciclo celular y vías mediadas por mitocondrias.
Merlín-Lucas <i>et al.</i> (2021)	Hojas	Flavonoides, rutina, narcisina, nicotiflorina	Actividad citotóxica y antitumoral	Los flavonoides son responsables de las actividades citotóxicas y antitumorales.	Los flavonoides interfieren en la iniciación, promoción y progresión del cáncer al modular diferentes enzimas y receptores.
Sun <i>et al.</i> (2017)	Hojas y tallo	Annomuricina A Annomuricina B Annomuricina C Annomuricina D Annonacina	Actividad Antiproliferativa	Annomuricinas A, B, C y D y Annonacina inhiben las células PC-3 de cáncer de próstata.	Annomuricinas A, B, C y D y Annonacina presentaron actividad antiproliferativa contra las células del cáncer de próstata.
Prasad <i>et al.</i> (2020)	Pulpa y semilla	Compuestos fenólicos Taninos Alcaloides Flavonoides Esteroles Terpenoides Carbohidratos Proteínas	Actividad antioxidante. Actividad antiinflamatoria	Los antioxidantes ejercen un potente efecto estabilizador de las membranas citoplasmáticas de los glóbulos rojos.	El potencial antioxidante y antiinflamatorio indica la presencia de fitoquímicos con posible potencial anticancerígeno.

Fuente: elaboración propia.



Propiedades farmacológicas y efectos contra el cáncer

Los resultados de las propiedades farmacológicas identificadas en *A. muricata*, según el tipo de cáncer estudiado, son presentadas en la Tabla 6. [Qorina et al. \(2020\)](#)

estudiaron la potencia del extracto de las hojas de *A. muricata* para evaluar su eficacia contra el cáncer cervical y encontraron un fuerte poder citotóxico sobre células cancerígenas de cuello uterino HeLa.

Ahora bien, [Moghadamtousi et al. \(2015b\)](#) encontraron un marcado efecto

Tabla 6. *Propiedades farmacológicas presente en extractos de A. muricata, según el tipo de cáncer evaluado*

Autor (año)	Tipo de cáncer	Modelo usado	Concentración	Extracto de <i>A. muricata</i>	Actividad farmacológica
Qorina et al. (2020)	Cáncer cervical	<i>In vitro</i> : células de cáncer de cuello uterino HeLa	IC ₅₀ : 35.51 µg/mL	Extracto de hojas de <i>A. muricata</i>	Actividad citotóxica
Moghadamtousi et al. (2015b)	Cáncer de colon	<i>In vivo/In vitro</i> : línea celular de cáncer de colon HT-29	IC ₅₀ : 1.62 µg/mL después de 48 horas	Extracto de hojas de <i>A. muricata</i>	Actividad citotóxica
Liu et al. (2016)	Cáncer de hígado	<i>In vitro</i> : células de cáncer de hígado HepG2	IC ₅₀ : 150 µg/mL después de 24 horas	Extracto de hojas de <i>A. muricata</i>	Actividad cancerígena: apoptosis
Hadisaputri et al. (2021)	Cáncer de mama	<i>In vitro</i> : células de cáncer de mama MCF7	IC ₅₀ : 2.86 µg/mL después de 6 horas	Extracto de hojas de <i>A. muricata</i>	Actividad citotóxica. Actividad antiproliferativa.
Kim et al. (2018)	Cáncer de mama	<i>In vitro</i> : células de cáncer de mama MCF8 y TNBC MDA-MB-231	IC ₅₀ : 200 µg/mL después de 48 horas	Extracto de hojas de <i>A. muricata</i>	Apoptosis Suprime la proliferación celular. Disminuye la motilidad celular.
Merlin-Lucas et al. (2021)	Cáncer de mama	<i>In vitro/In vivo</i> :	Actividad citotóxica: IC ₅₀ : 0.759-0.792 µg/mL Actividad antitumoral: IC ₅₀ : 10.8-12.1 mg/Kg	Extracto de hojas de <i>A. muricata</i>	Actividad citotóxica. Actividad antitumoral.
Prasad et al. (2020)	Cáncer de mama	<i>In vitro</i> : células de cáncer de mama MDA-MB-231 y MCF-7	Actividad antioxidante: IC ₅₀ : 320 µg/mL después de 24 horas	Extracto de pulpa y semillas de fruta de <i>A. muricata</i>	Actividad antioxidante. Actividad antiinflamatoria. Actividad anticáncer.
Syed Najmuddin et al. (2016)	Cáncer de mama	<i>In vitro</i> : células de cáncer de mama MCF-7, MDA-MB-231, 4 T1	IC ₅₀ : MCF-7=220 µg/mL MDA-MB-231= 350 µg/mL 4 T1= 250 µg/mL	Extracto de hojas de <i>A. muricata</i>	Actividad antiproliferativa. Actividad anticáncer.

Fuente: elaboración propia.



citotóxico en extractos de hojas de *A. muricata* usando como disolvente el extracto de acetato de etilo sobre focos de criptas aberrantes de colon (ACF), inducidas por azoximetano en ratas. En un estudio previo, [Moghadamtousi et al. \(2014\)](#) demostraron que el extracto de acetato de etilo de hojas de *A. muricata* presentó un efecto citotóxico en la línea celular A549, lo cual indujo la apoptosis.

Por su parte, [Liu et al. \(2016\)](#) indicaron que el extracto de etanol de las hojas de *A. muricata* L. causa apoptosis en células de cáncer de hígado a través de la vía del estrés del retículo endoplasmático y señalaron a esta planta como una terapia alternativa o complementaria para ese padecimiento.

Cabe precisar que varios estudios ([Hadisaputri et al., 2021](#); [Kim et al., 2018](#); [Merlín-Lucas et al., 2021](#); [Prasad et al., 2020](#); [Syed Najmuddin et al., 2016](#)) demostraron el potencial del extracto de *A. muricata* sobre el cáncer de mama. Además, el potencial antioxidante, antiinflamatorio, antitumoral y antiproliferativo de los extractos de hojas, pulpa y semillas del fruto *A. muricata* se debe principalmente a la capacidad de los compuestos bioactivos presentes en esta planta de actuar sobre las células cancerígenas que producen el cáncer de mama.

Discusión

La *A. muricata*, conocida como graviola, es una planta que se ha utilizado desde hace mucho tiempo para tratar gran variedad de enfermedades, por ejemplo el cáncer. De la búsqueda sistemática realizada se evidencia que la mayoría de los estudios analizaron principalmente la hoja, bajo la forma de un extracto *in vitro* o *in vivo*, a partir de un solvente orgánico.

Todos los estudios encontrados demostraron que el extracto de hojas, tallo o

pulpa de *A. muricata* presentaron evidencia de actuar como un anticancerígeno, debido principalmente a los compuestos bioactivos presentes; sin embargo, se requieren de estudios de intervención para probar sus propiedades farmacológicas en el tratamiento del cáncer y ser utilizado como una terapia alternativa, destinada al tratamiento alternativo de esta enfermedad, que ocasiona millones de muertes en el mundo.

Según [Gavamukulya et al. \(2017\)](#), *A. muricata* contiene 212 compuestos bioactivos que incluyen acetogeninas, alcaloides y ácidos fenólicos. A su vez, más de 120 acetogeninas fueron identificadas en extractos de *A. muricata* de diferentes partes de la planta, como hojas, tallos, raíces y pulpa ([Alali et al., 1999](#); [Chang et al., 2003](#); [Jaramillo et al., 2000](#); [Li et al., 2001](#); [Liaw et al., 2002](#); [Ragasa et al., 2012](#)).

Las acetogeninas anonáceas son sustancias cerosas formadas por derivados de ácidos grasos de cadena larga, donde hasta tres anillos de tetra hidrofuranos (THF), a veces rodeados por grupos hidroxilo, conforman un núcleo polar ([Bermejo et al., 2005](#); [Chang et al., 2003](#); [Takahashi et al., 2008](#); [Zafra-Polo et al., 1996](#)).

Dentro de las acetogeninas, se encuentran la annonamuricina E, un compuesto estudiado por [Moghadamtousi et al. \(2015a\)](#), quienes suprimieron las células HT-29, que indujo a la apoptosis, deteniendo el ciclo celular G1 y las vías mediadas por las mitocondrias.

Las acetogeninas anonáceas son moléculas anticancerígenas que causan la muerte de las células tumorales mediante diferentes mecanismos. Su flexibilidad bioactiva se refleja en su capacidad para regular el ciclo celular mediante la detención de células en fase G1, promoviendo la apoptosis por la inhibición de diversas proteínas, e incluso inducir la autofagia ([Jacobo-Herrera et al., 2019](#)).



Un estudio reportó que la acetogenina es una potente neurotoxina con el potencial de causar desórdenes neurodegenerativos (Esco-bar-Khondiker *et al.*, 2007). Además, la acetogenina causa un aumento en la proteína Tau fosforilada, la cual se asocia con la tauopatía neurodegenerativa (Höllerhage *et al.*, 2015).

El mecanismo de acción de la actividad citotóxica de la acetogenina es la inhibición del complejo mitocondrial I (Lannuzel *et al.*, 2002) y la inhibición de la NADH oxidasa unida a ubiquinona en membranas plasmáticas de células cancerosas que causan apoptosis (Alali *et al.*, 1999).

Asimismo, diversos estudios han demostrado la presencia de varios fitoconstituyentes y compuestos bioactivos, incluidos alcaloides, megastigmanes, triglicósidos de flavonol, fenoles, ciclopéptidos y aceites esenciales, presentes en especies de *A. muricata*, lo cual le confiere su bioactividad contra varias enfermedades, incluido el cáncer (Jiménez *et al.*, 2014; Kossouh *et al.*, 2007; Matsushige *et al.*, 2012; Moghadamtousi *et al.*, 2015a; Pélissier *et al.*, 1994).

Además, *A. muricata* presenta carotenoides, amidas como N-p-cumaroil tiramina, vitaminas y ciclopéptidos (Li *et al.*, 1998; Wélé *et al.*, 2005; Wu *et al.*, 1995). Otro de sus componentes importantes corresponde a los polifenoles, siendo la quercetina y el ácido gálico sus principales componentes (Correa Gordillo *et al.*, 2012; Nawwar *et al.*, 2012).

Correa Gordillo *et al.* (2012) reportaron la presencia de flavonoides y de compuestos antioxidantes lipofílicos, como los tocoferoles y tocotrienoles, en la pulpa de *A. muricata*. Es de precisar que los componentes fenólicos son considerados como los mayores fitoquímicos responsables de la actividad antioxidante de dicha planta (George *et al.*, 2015).

De acuerdo con el Instituto Nacional del Cáncer de los Estados Unidos (NIH), el extracto crudo de una planta herbácea debe presentar *in vitro* un IC₅₀ menor de 20 µg/mL, para ser considerado un compuesto con actividad citotóxica (Pieme *et al.*, 2014); no obstante, Osorio *et al.* (2007) señalan que el extracto con IC₅₀ menor de 10 µg/mL puede presentar una alta actividad citotóxica. Según la Tabla 6, los estudios para evaluar la actividad citotóxica, como los realizados por Moghadamtousi *et al.* (2015b) (IC₅₀: 1.62 µg/mL); Hadisaputri *et al.* (2021) (IC₅₀: 1.62 µg/mL) y Merlin-Lucas *et al.* (2021) (0.759-0.792 µg/mL), reportaron valores menores a lo reportado por el NIH; con excepción de Qorina *et al.* (2020) (IC₅₀: 35.51 µg/mL), quien documentó un valor mayor.

Los estudios sobre la actividad apoptótica de los extractos de *A. muricata* fueron demostrados por Liu *et al.* (2016) y Kim *et al.* (2018). De acuerdo con Liu *et al.* (2016), el análisis proteómico reveló 14 proteínas sensibles al tratamiento por el extracto de hojas de *A. muricata*. Los resultados sugieren que el estrés del retículo endoplasmático (ER) es la ruta que se basa la apoptosis inducida por el extracto, la cual se evidencia por un aumento de los niveles de proteína de GRP94, HSP70 y PDI. Estas tres proteínas son chaperonas del ER involucrados en la regulación del estrés (Sozen *et al.*, 2015).

De igual forma, Kim *et al.* (2018) señalan que los ingredientes activos en el extracto de *A. muricata* presentan un marcado efecto anticancerígeno en células MDA-MB-231 TNBC de cáncer de mama, inhibiendo la metástasis. La apoptosis es una estrategia natural de muerte celular que elimina células innecesarias o dañadas, esta muerte celular programada es integral para el desarrollo normal y la homeostasis tisular en la mayoría de los organismos



multicelulares (Tait y Green, 2010). Los principales genes implicados en este proceso son p53 y la familia bcl-2; el primero es un tumor supresor, mientras que el último podría ser proapoptótico (BAD, BAX, BAK, entre otros) (Sozen *et al.*, 2015). La principal función de p53 es prevenir la replicación de células con ADN dañado. Por lo tanto, p53 está inactivo y las células dañadas continúan creciendo y replicando mutaciones en el ADN, lo cual resulta en enfermedades como el cáncer (Igney y Krammer, 2002; Okada y Mak, 2004).

Varios estudios sobre las propiedades anticancerígenas de los extractos de *A. muricata*, han observado la inducción de la apoptosis (Rady *et al.*, 2018). Al respecto, Pieme *et al.* (2014) señalan que los extractos de *A. muricata* inducen la apoptosis debido a la generación de especies reactivas de oxígeno (ROS) y de reguladores de proteínas Bcl-2. El regulador BAX Bcl-2 es una proteína antiapoptótica que suprime la función de la apoptosis, mientras que BAX son proteínas que median la fuga de factores proapoptóticos, incluidos el citocromo c, Ca²⁺ y la proteína mitocondrial Smac/DIABLO en el citosol a través de la dimerización y translocación a la membrana mitocondrial externa (Asare *et al.*, 2015).

Moghadamtousi *et al.* (2015b) señalan que la apoptosis bioquímica implica una redistribución transversal de la fosfatidilserina en la membrana plasmática externa, la cual surge durante la apoptosis temprana.

Los extractos de *A. muricata*, además de manifestar efectos quimiopreventivos y quimioterapéuticos como lo demostrado anteriormente, presentan una serie de propiedades farmacológicas demostradas como antiinflamatorias (Roslida *et al.*, 2010), antinociceptivas (de Sousa *et al.*, 2010; Hamid *et al.*, 2012; Ishola *et al.*, 2014), antioxidantes

(Correa Gordillo *et al.*, 2012; Olas, 2023), antimicrobianas (Bento *et al.*, 2013; Padma *et al.*, 1998; Solomon-Wisdom *et al.*, 2014; Vieira *et al.*, 2010), antiparasitarias (Bories *et al.*, 1991). Asimismo, presentan propiedades hepaprotectoras, antidiabéticas e hipotensoras (Adewole y Ojewole, 2009; Passos *et al.*, 2015).

Esta revisión sistemática fue redactada según las directrices PRISMA (Page *et al.*, 2021); no obstante, el protocolo no fue registrado previamente. Una limitante del presente estudio es la falta de estudios de intervención, lo cual no se pudo evidenciar en la búsqueda sistemática realizada.

Conclusiones

Esta revisión sistemática confirma que la *A. muricata* es una planta con un excelente potencial anticancerígeno y citotóxico, el cual puede ser utilizado como terapia alternativa o complementaria de diversos tipos de cáncer; sin embargo, se requiere de mayores estudios, principalmente de intervención para probar sus efectos en beneficio de la salud humana. Asimismo, esta planta presenta una variedad de compuestos bioactivos, con propiedades toxicológicas y anticancerígenas, como las acetogeninas, los compuestos fenólicos, los flavonoides, los alcaloides, entre otros; siendo las acetogeninas las más importantes ya que, su principal efecto es la apoptosis de células cancerígenas y se espera que los estudios futuros identifiquen nuevas entidades de andamiaje fitoquímico, que aún no se han identificado en *A. muricata*.

Conflicto de intereses

Las personas autoras declaran no tener algún conflicto de interés.



Declaración de la contribución de las personas autoras

Las dos personas autoras afirmamos que se leyó y aprobó la versión final de este artículo. El porcentaje total de contribución para la conceptualización, preparación y corrección de este artículo fue el siguiente: A. O. L. R. 70 % y S. A. C. 30 %.

Declaración de disponibilidad de los datos

Los datos que respaldan los resultados de este estudio serán puestos a disposición por la persona autora correspondiente [A. O. L. R.], previa solicitud razonable.

Preprint

Una versión Preprint de este artículo fue depositada en: <https://doi.org/10.5281/zenodo.8253930>

Referencias

- Adewole, S. O. y Ojewole, J. A. O. (2009). Protective effects of *Annona muricata* Linn. (Annonaceae) leaf aqueous extract on serum lipid profiles and oxidative stress in hepatocytes of streptozotocin-treated diabetic rats. *African Journal of Traditional, Complementary and Alternative Medicines*, 6(1). <https://doi.org/10.4314/ajtcam.v6i1.57071>
- Alali, F. Q., Liu, X. X. y McLaughlin, J. L. (1999). Annonaceous acetogenins: Recent progress. *Journal of Natural Products*, 62(3), 504-540. <https://doi.org/10.1021/np980406d>
- Anaya-Esparza, L. M., García-Magaña, M. de L., Abraham Domínguez-Ávila, J., Yahia, E. M., Salazar-López, N. J., González-Aguilar, G. A. y Montalvo-González, E. (2020). Annonas: Underutilized species as a potential source of bioactive compounds. *Food Research International*, 138(June). <https://doi.org/10.1016/j.foodres.2020.109775>

- Asare, G. A., Afriyie, D., Ngala, R. A., Abutiati, H., Doku, D., Mahmood, S. A. y Rahman, H. (2015). Antiproliferative activity of aqueous leaf extract of *Annona muricata* L. on the prostate, BPH-1 cells, and some target genes. *Integrative Cancer Therapies*, 14(1). <https://doi.org/10.1177/1534735414550198>
- Badrie, N. y Schauss, A. G. (2010). Soursop (*Annona muricata* L.): Composition, nutritional value, medicinal uses, and toxicology. *Bioactive Foods in Promoting Health, January*, 621-643. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-374628-3.00039-6>
- Bento, E. B., Matias, E. F. F., Brito, F. E., Oliveira, D. R., Coutinho, H. D. M., Costa, J. G. M., Kerntopf, M. R. y Menezes, I. R. A. (2013). Association between food and drugs: Antimicrobial and synergistic activity of *Annona muricata* L. *International Journal of Food Properties*, 16(4), 738-744. <https://doi.org/10.1080/10942912.2011.565905>
- Bermejo, A., Figadère, B., Zafra-Polo, M. C., Barrachina, I., Estornell, E. y Cortes, D. (2005). Acetogenins from annonaceae: Recent progress in isolation, synthesis and mechanisms of action. *Natural Product Reports*, 22(2), 269-303. <https://doi.org/10.1039/b500186m>
- Bories, C., Loiseau, P., Cortes, D., Myint, S. H., Hocquemiller, R., Gayral, P., Cave, A. y Laurens, A. (1991). Antiparasitic activity of *Annona muricata* and *Annona cherimolia* seeds. *Planta Medica*, 57(5). <https://doi.org/10.1055/s-2006-960143>
- Campos, L. M., de Oliveira Lemos, A. S., de Lima Paula, P., da Rocha, V. N., de Freitas Araújo, M. G., Tavares, G. D., Barradas, T. N., Nascimento, W. W. G., Denadai, A. M. L., de Oliveira, L. F. C. y Fabri, R. L. (2024). Exploring the antifungal potential of *Annona muricata* leaf extract-loaded hydrogel in treating vulvovaginal candidiasis. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*, 238(April). <https://doi.org/10.1016/j.colsurfb.2024.113919>
- Chamcheu, J. C., Rady, I., Chamcheu, R. C. N., Siddique, A. B., Bloch, M. B., Mbeumi, S. B., Babatunde, A. S., Uddin, M. B., Noubissi, F. K., Jurutka, P. W., Liu, Y. Y., Spiegelman, V. S., Whitfield, G. K. y El Sayed, K. A. (2018). Graviola (*Annona muricata*) exerts anti-proliferative, anti-clonogenic and pro-apoptotic effects in human non-melanoma skin cancer UW-BCC1 and A431 cells *in vitro*:



- Involvement of hedgehog signaling. *International Journal of Molecular Sciences*, 19(6). <https://doi.org/10.3390/ijms19061791>
- Chang, F. R., Liaw, C. C., Lin, C. Y., Chou, C. J., Chiu, H. F. y Wu, Y. C. (2003). New adjacent bis-tetrahydrofuran annonaceous acetogenins from *Annona muricata*. *Planta Medica*, 69(3). <https://doi.org/10.1055/s-2003-38485>
- Coria-Téllez, A. V., Montalvo-González, E., Yahia, E. M. y Obledo-Vázquez, E. N. (2018). *Annona muricata*: A comprehensive review on its traditional medicinal uses, phytochemicals, pharmacological activities, mechanisms of action and toxicity. *Arabian Journal of Chemistry*, 11(5), 662-691. <https://doi.org/10.1016/j.arabjc.2016.01.004>
- Correa Gordillo, J., Ortiz, D., Larrahondo, J. E., Sánchez Mejía, M. y Pachón, H. (2012). Actividad antioxidante en guanábana (*Annona muricata* L.). *Boletín Latinoamericano y Del Caribe de Plantas Medicinales y Aromaticas*, 11(2), 111-126. <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=85622734002>
- de Sousa, O. V., Vieira, G. D. V., de Pinho, J. de J. R. G., Yamamoto, C. H. y Alves, M. S. (2010). Antinociceptive and anti-inflammatory activities of the ethanol extract of *Annona muricata* L. leaves in animal models. *International Journal of Molecular Sciences*, 11(5). <https://doi.org/10.3390/ijms11052067>
- Escobar-Khondiker, M., Höllerhage, M., Muriel, M. P., Champy, P., Bach, A., Depienne, C., Respondek, G., Yamada, E. S., Lannuzel, A., Yagi, T., Hirsch, E. C., Oertel, W. H., Jacob, R., Michel, P. P., Ruberg, M. y Höglinger, G. U. (2007). Annonacin, a natural mitochondrial complex I inhibitor, causes tau pathology in cultured neurons. *Journal of Neuroscience*, 27(29). <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.1644-07.2007>
- Fakudze, N. T., Sarbadhikary, P., George, B. P. y Abrahamse, H. (2023). Ethnomedicinal Uses, Phytochemistry, and Anticancer Potentials of African Medicinal Fruits: A Comprehensive Review. *Pharmaceuticals*, 16(8), 1117. <https://doi.org/10.3390/ph16081117>
- Ferlay, J., Colombet, M., Soerjomataram, I., Parkin, D. M., Piñeros, M., Znaor, A. y Bray, F. (2021). Cancer statistics for the year 2020: An overview. *International Journal of Cancer*, 149(4), 778-789. <https://doi.org/10.1002/ijc.33588>
- Gavamukulya, Y., Wamunyokoli, F. y El-Shemy, H. A. (2017). *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 Pacific Journal of Tropical Medicine*, 10(9), 835-848. <https://doi.org/10.1016/j.apjtm.2017.08.009>
- George, V. C., Kumar, D. R. N., Suresh, P. K. y Kumar, R. A. (2015). Antioxidant, DNA protective efficacy and HPLC analysis of *Annona muricata* (soursop) extracts. *Journal of Food Science and Technology*, 52(4). <https://doi.org/10.1007/s13197-014-1289-7>
- Hadisaputri, Y. E., Habibah, U., Abdullah, F. F., Halimah, E., Mutakin, M., Megantara, S., Abdullah, R. y Diantini, A. (2021). Antiproliferation activity and apoptotic mechanism of soursop (*Annona muricata* L.) leaves extract and fractions on mcf7 breast cancer cells. *Breast Cancer: Targets and Therapy*, 13, 447-457. <https://doi.org/10.2147/BCTT.S317682>
- Hamid, R. A., Foong, C. P., Ahmad, Z. y Hussain, M. K. (2012). Antinociceptive and anti-ulcerogenic activities of the ethanolic extract of *Annona muricata* leaf. *Revista Brasileira de Farmacognosia*, 22(3). <https://doi.org/10.1590/S0102-695X2012005000001>
- Higgins, J. P. T., Thomas, J., Chandler, J., Cumpston, M., Li, T., Page, M. J. y Welch, V. A. (2019). Cochrane handbook for systematic reviews of interventions. En *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*. <https://doi.org/10.1002/9781119536604>
- Höllerhage, M., Rösler, T. W., Berjas, M., Luo, R., Tran, K., Richards, K. M., Sabaa-Srur, A. U., Maia, J. G. S., Moraes, M. R. De, Godoy, H. T., Höglinger, G. U. y Smith, R. E. (2015). Neurotoxicity of Dietary Supplements from Annonaceae Species. *International Journal of Toxicology*, 34(6). <https://doi.org/10.1177/1091581815602252>
- Igney, F. H. y Krammer, P. H. (2002). Death and anti-death: Tumour resistance to apoptosis. En *Nature Reviews Cancer* (Vol. 2, Issue 4). <https://doi.org/10.1038/nrc776>
- Ishola, I. O., Awodele, O., Olusayero, A. M. y Ochieng, C. O. (2014). Mechanisms of analgesic and anti-inflammatory properties of *Annona muricata* linn. (Annonaceae) fruit extract in rodents. *Journal of Medicinal Food*, 17(12). <https://doi.org/10.1089/jmf.2013.0088>



- Jacobo-Herrera, N., Pérez-Plasencia, C., Castro-Torres, V. A., Martínez-Vázquez, M., González-Esquinca, A. R. y Zentella-Dehesa, A. (2019). Selective Acetogenins and Their Potential as Anticancer Agents. *Frontiers in Pharmacology*, 10, 447551. <https://doi.org/10.3389/fphar.2019.00783>
- Jaramillo, M. C., Arango, G. J., González, M. C., Robledo, S. M. y Velez, I. D. (2000). Cytotoxicity and antileishmanial activity of *Annona muricata* pericarp. *Fitoterapia*, 71(2). [https://doi.org/10.1016/S0367-326X\(99\)00138-0](https://doi.org/10.1016/S0367-326X(99)00138-0)
- Jepkorir, M., Ambundo, T., Ngule, C., Ndungu, J., Njuguna, D., Mbugua, R., Chepngetich, J. y Mwitari, P. (2018). Phytochemical Screening and *in vitro* Antiproliferative Activity of the Fruit of *Annona muricata* and *Abelmoschus esculentus* Pods against Selected Cancer Cell Lines. *Journal of Complementary and Alternative Medical Research*, 5(3). <https://doi.org/10.9734/jocamr/2018/41248>
- Jiménez, V. M., Gruschwitz, M., Schweiggert, R. M., Carle, R. y Esquivel, P. (2014). Identification of phenolic compounds in soursop (*Annona muricata*) pulp by high-performance liquid chromatography with diode array and electrospray ionization mass spectrometric detection. *Food Research International*, 65, 42-46. <https://doi.org/10.1016/j.foodres.2014.05.051>
- Kim, J. Y., Dao, T. T. P., Song, K., Park, S. B., Jang, H., Park, M. K., Gan, S. U. y Kim, Y. S. (2018). *Annona muricata* Leaf Extract Triggered Intrinsic Apoptotic Pathway to Attenuate Cancerous Features of Triple Negative Breast Cancer MDA-MB-231 Cells. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 2018. <https://doi.org/10.1155/2018/7972916>
- Kossouh, C., Moudachirou, M., Adjakidje, V., Chalchat, J. C. y Figuéredo, G. (2007). Essential oil chemical composition of *annona muricata* l. leaves from Benin. *Journal of Essential Oil Research*, 19(4). <https://doi.org/10.1080/10412905.2007.9699288>
- Lannuzel, A., Michel, P. P., Caparros-Lefebvre, D., Abaul, J., Hocquemiller, R. y Ruberg, M. (2002). Toxicity of annonaceae for dopaminergic neurons: Potential role in atypical parkinsonism in Guadeloupe. *Movement Disorders*, 17(1), 84-90. <https://doi.org/10.1002/mds.1246>
- Leal, F. y Paull, R. E. (2023). The soursop (*Annona muricata*): Botany, horticulture, and utilization. *Crop Science*, 63(2), 362-389. <https://doi.org/10.1002/csc2.20894>
- Li, C. M., Tan, N. H., Zheng, H. L., Mu, Q., Hao, X. J., He, Y. N. y Zou, J. (1998). Cyclopeptide from the seeds of *Annona muricata*. *Phytochemistry*, 48(3). [https://doi.org/10.1016/S0031-9422\(98\)00002-8](https://doi.org/10.1016/S0031-9422(98)00002-8)
- Li, D. Y., Yu, J. G., Zhu, J. X., Yu, D. L., Luo, X. Z., Sun, L. y Yang, S. L. (2001). Annonaceous acetogenins of the seeds from *Annona muricata*. *Journal of Asian Natural Products Research*, 3(4). <https://doi.org/10.1080/10286020108040366>
- Liaw, C. C., Chang, F. R., Lin, C. Y., Chou, C. J., Chiu, H. F., Wu, M. J. y Wu, Y. C. (2002). New cytotoxic monotetrahydrofuran annonaceous acetogenins from *Annona muricata*. *Journal of Natural Products*, 65(4). <https://doi.org/10.1021/np0105578>
- Liu, N., Yang, H. L., Wang, P., Lu, Y. C., Yang, Y. J., Wang, L. y Lee, S. C. (2016). Functional proteomic analysis reveals that the ethanol extract of *Annona muricata* L. induces liver cancer cell apoptosis through endoplasmic reticulum stress pathway. *Journal of Ethnopharmacology*, 189, 210-217. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2016.05.045>
- Matsushige, A., Matsunami, K., Kotake, Y., Otsuka, H. y Ohta, S. (2012). Three new megastigmanes from the leaves of *Annona muricata*. *Journal of Natural Medicines*, 66(2). <https://doi.org/10.1007/s11418-011-0583-1>
- López-Mártir, K. U., Armando Ulloa, J., Urías-Silvas, J. E., Rosas-Ulloa, P., Ramírez-Ramírez, J. C. y Resendiz-Vázquez, J. A. (2024). Modification of the physicochemical, functional, biochemical and structural properties of a soursop seed (*Annona muricata* L.) protein isolate treated with high-intensity ultrasound. *Ultrasonics Sonochemistry*, 105(April). <https://doi.org/10.1016/j.ultsonch.2024.106870>
- Merlín-Lucas, V., Ordoñez-Razo, R. M., Calzada, F., Solís, A., García-Hernández, N., Barbosa, E. y Valdés, M. (2021). Antitumor potential of *Annona muricata* linn. An edible and medicinal plant in Mexico: In vitro, in vivo, and toxicological studies. *Molecules*, 26(24). <https://doi.org/10.3390/molecules26247675>



- Moghadamtousi, S. Z., Fadaeinasab, M., Nikzad, S., Mohan, G., Ali, H. M. y Kadir, H. A. (2015a). *Annona muricata* (Annonaceae): A review of its traditional uses, isolated acetogenins and biological activities. *International Journal of Molecular Sciences*, 16(7), 15625-15658. <https://doi.org/10.3390/ijms160715625>
- Moghadamtousi, S. Z., Kadir, H. A., Paydar, M., Rouhollahi, E. y Karimian, H. (2014). *Annona muricata* leaves induced apoptosis in A549 cells through mitochondrial-mediated pathway and involvement of NF- κ B. *BMC Complementary and Alternative Medicine*, 14(1). <https://doi.org/10.1186/1472-6882-14-299>
- Moghadamtousi, S. Z., Rouhollahi, E., Karimian, H., Fadaeinasab, M., Firoozinia, M., Abdulla, M. A. y Kadir, H. A. (2015b). The chemopotential effect of *Annona muricata* leaves against azoxymethane-induced colonic aberrant crypt foci in rats and the apoptotic effect of acetogenin anomuricin e in HT-29 cells: A bioassay-guided approach. *PLoS ONE*, 10(4). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0122288>
- Moher, D., Liberati, A., Tetzlaff, J. y Altman, D. G. (2009). Reprint-Preferred Reporting items for systematic reviews and meta-analyses: The PRISMA statement. *Physical Therapy*, 89(9). <https://doi.org/10.1093/ptj/89.9.873>
- Mutakin, M., Fauziati, R., Fadhilah, F. N., Zuhrotun, A., Amalia, R. y Hadisaputri, Y. E. (2022). Pharmacological activities of soursop (*Annona muricata* Lin.). *Molecules*, 27(4), 1201. <https://doi.org/10.3390/molecules27041201>
- Nayak, A. y Hegde, K. (2021). A comprehensive review on the miracle nature of *Annona muricata* Linn. *RGUHS Journal of Pharmaceutical Sciences*, 11(1). https://doi.org/10.26463/rjps.11_1_6
- Nawwar, M., Ayoub, N., Hussein, S., Hashim, A., El-Sharawy, R., Wende, K., Harms, M., y Lindequist, U. (2012). A flavonol triglycoside and investigation of the antioxidant and cell stimulating activities of *Annona muricata* Linn. *Archives of Pharmacal Research*, 35(5), 761-767. <https://doi.org/10.1007/s12272-012-0501-4>
- Nolasco-González, Y., Chacón-López, M. A., Ortiz-Basurto, R. I., Aguilera-Aguirre, S., González-Aguilar, G. A., Rodríguez-Aguayo, C. y Montalvo-González, E. (2022). *Annona muricata* leaves as a source of bioactive compounds: Extraction and quantification using ultrasound. *Horticulturae*, 8(7), 560. <https://doi.org/10.3390/horticulturae8070560>
- Okada, H. y Mak, T. W. (2004). Pathways of apoptotic and non-apoptotic death in tumour cells. *Nature Reviews Cancer* (Vol. 4, Issue 8). <https://doi.org/10.1038/nrc1412>
- Olas, B. (2023). The Antioxidant Potential of Gravivola and Its Potential Medicinal Application. *Nutrients*, 15(2). <https://doi.org/10.3390/nu15020402>
- Osorio, E., Arango, G. J., Jiménez, N., Alzate, F., Ruiz, G., Gutiérrez, D., Paco, M. A., Giménez, A. y Robledo, S. (2007). Antiprotozoal and cytotoxic activities *in vitro* of Colombian Annonaceae. *Journal of Ethnopharmacology*, 111(3). <https://doi.org/10.1016/j.jep.2007.01.015>
- Padma, P., Pramod, N. P., Thyagarajan, S. P. y Khosla, R. L. (1998). Effect of the extract of *Annona muricata* and *Petunia nictaginiflora* on Herpes simplex virus. *Journal of Ethnopharmacology*, 61(1). [https://doi.org/10.1016/S0378-8741\(98\)00013-0](https://doi.org/10.1016/S0378-8741(98)00013-0)
- Page, M. J., McKenzie, J. E., Bossuyt, P. M., Boutron, I., Hoffmann, T. C., Mulrow, C. D., Shamseer, L., Tetzlaff, J. M., Akl, E. A., Brennan, S. E., Chou, R., Glanville, J., Grimshaw, J. M., Hróbjartsson, A., Lalu, M. M., Li, T., Loder, E. W., Mayo-Wilson, E., McDonald, S., ... Moher, D. (2021). The PRISMA 2020 statement: An updated guideline for reporting systematic reviews. *PLoS Medicine*. <https://doi.org/10.1371/JOURNAL.PMED.1003583>
- Passos, T. U., Sampaio, H. A. de C., Sabry, M. O. D., de Melo, M. L. P., Coelho, M. A. M., y Lima, J. W. de O. (2015). Glycemic index and glycemic load of tropical fruits and the potential risk for chronic diseases. *Food Science and Technology (Brazil)*, 35(1). <https://doi.org/10.1590/1678-457X.6449>
- Pélissier, Y., Marion, C., Kone, D., Lamaty, G., Mennut, C. y Bessièrre, J. M. (1994). Volatile components of *Annona muricata* L. *Journal of Essential Oil Research*, 6(4). <https://doi.org/10.1080/10412905.1994.9698410>
- Pieme, A. A., Kumar, G. G., Dongmo, S. S., Moukette, M. M., Boyoum, F. F., Ngogang, Y. Y. y Saxena, K. K. (2014). Antiproliferative activity and induction of apoptosis by *Annona muricata* (Annonaceae) extract on human cancer cells. *BMC Complementary and Alternative Medicine*, 14(1). <https://doi.org/10.1186/1472-6882-14-516>



- Pinto, A. C. Q., Cordeiro, M. C. R., Andrade, S. R. M., Ferreira, F. R., Filgueiras, H. A. C., Alves, R. E. y Kinpara, D. I. (2005). *Annona* Species. En J. T. Williams (Ed.), *Annona species* (Vol. 1, Issue 1). https://assets.publishing.service.gov.uk/media/57a08c6640f0b652dd0012e6/R7187_-_Annona_monograph_-_revised.pdf
- Prasad, S. K., Varsha, V. y Devananda, D. (2019). Anti-cancer properties of *Annona muricata* (L.): A Review. *Medicinal Plants*, 11(2), 123-134. <https://doi.org/10.5958/0975-6892.2019.00016.9>
- Prasad, S. K., Veeresh, P. M., Ramesh, P. S., Natraj, S. M., Madhunapantula, S. R. V. y Devegowda, D. (2020). Phytochemical fractions from *Annona muricata* seeds and fruit pulp inhibited the growth of breast cancer cells through cell cycle arrest at G0/G1phase. *Journal of Cancer Research and Therapeutics*, 16(6). https://doi.org/10.4103/jcr.JCRT_494_19
- Qorina, F., Arsianti, A., Fithrotunnisa, Q., Tejaputri, N. A., Azizah, N. N. y Putrianingsih, R. (2020). Cytotoxicity of soursop leaves (*Annona muricata*) against cervical HeLa cancer cells. *Pharmacognosy Journal*, 12(1), 20-24. <https://doi.org/10.5530/pj.2020.12.4>
- Quílez, A. M., Fernández-Arche, M. A., García-Giménez, M. D. y De la Puerta, R. (2018). Potential therapeutic applications of the genus *Annona*: Local and traditional uses and pharmacology. *Journal of Ethnopharmacology*, 225, 244-270. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2018.06.014>
- Rady, I., Bloch, M. B., Chamcheu, R. C. N., Banang Mbeumi, S., Anwar, M. R., Mohamed, H., Babatunde, A. S., Kuate, J. R., Noubissi, F. K., El Sayed, K. A., Whitfield, G. K. y Chamcheu, J. C. (2018). Anticancer Properties of *Graviola* (*Annona muricata*): A Comprehensive Mechanistic Review. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2018. <https://doi.org/10.1155/2018/1826170>
- Ragasa, C. Y., Soriano, G., Torres, O. B., Don, M. J., y Shen, C. C. (2012). Acetogenins from *Annona muricata*. *Pharmacognosy Journal*, 4(32), 32-37. <https://doi.org/10.5530/pj.2012.32.7>
- Roslida, A. H., Tay, C. E., Zuraini, A. y Chan, P. F. (2010). Anti-inflammatory and anti-nociceptive activities of the ethanolic extract of *Annona muricata* leaf. *Journal of Natural Remedies*, 10(2).
- Salawu, O. A., Chindo, B. A., Tijani, A. Y., Obidike, I. C., Salawu, T. A. y Akingbasote, A. J. (2009). Acute and sub-acute toxicological evaluation of the methanolic stem bark extract of *Crossopteryx febrifuga* in rats. *African Journal of Pharmacy and Pharmacology*, 3(12).
- Santos, I. L., Rodrigues, A. M. D. C., Amante, E. R. y Silva, L. H. M. D. (2023). Soursop (*Annona muricata*) properties and perspectives for integral valorization. *Foods*, 12(7), 1448. <https://doi.org/10.3390/foods12071448>
- Solomon-Wisdom, Ugoh, S. C. y Mohammed. (2014). Phytochemical Screening and Antimicrobial activities of *Annona muricata* (L) leaf extract. *American Journal of Biological, Chemical and Pharmaceutical Sciences*, 2(1), 01-07.
- Sozen, E., Karademir, B. y Ozer, N. K. (2015). Basic mechanisms in endoplasmic reticulum stress and relation to cardiovascular diseases. *Free Radical Biology and Medicine*, 78. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2014.09.031>
- Sun, S., Liu, J., Sun, X., Zhu, W., Yang, F., Felczak, L., Ping Dou, Q. y Zhou, K. (2017). Novel Annonaceous acetogenins from *Graviola* (*Annona muricata*) fruits with strong anti-proliferative activity. *Tetrahedron Letters*, 58(19), 1895-1899. <https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2017.04.016>
- Syed Najmuddin, S. U. F., Romli, M. F., Hamid, M., Alitheen, N. B. y Abd Rahman, N. M. A. N. (2016). Anti-cancer effect of *Annona muricata* Linn Leaves Crude Extract (AMCE) on breast cancer cell line. *BMC Complementary and Alternative Medicine*, 16(1), 1-20. <https://doi.org/10.1186/s12906-016-1290-y>
- Tait, S. W. G. y Green, D. R. (2010). Mitochondria and cell death: Outer membrane permeabilization and beyond. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, 11(9). <https://doi.org/10.1038/nrm2952>
- Takahashi, S., Hongo, Y., Tsukagoshi, Y. y Koshino, H. (2008). Structural determination of montanacin D by total synthesis. *Organic Letters*, 10(19). <https://doi.org/10.1021/ol801576z>
- Vieira, G. H. F., Mourão, J. A., Ângelo, Â. M., Costa, R. A. y Vieira, R. H. S. dos F. (2010). Antibacterial effect (*in vitro*) of moringa oleifera and *Annona muricata* against gram positive and gram negative bacteria. *Revista Do Instituto de Medicina Tropical de Sao Paulo*, 52(3). <https://doi.org/10.1590/S0036-46652010000300003>



- Wélé, A., Ndoye, I. y Badiane, M. (2005). Fatty Acid And Essential Oil Compositions Of The Seed Oil Of Five *Annona* Species. *Nigerian Journal of Natural Products and Medicine*, 8(1). <https://doi.org/10.4314/njnpm.v8i1.11819>
- Wu, F. E., Zhao, G. X., Zeng, L., Zhang, Y., Schwedler, J. T., McLaughlin, J. L. y Sastrodihardjo, S. (1995). Additional bioactive acetogenins, annomutacin and (2,4-trans and cis-10r-annonacin-a-ones, from the leaves of *annona muricata*. *Journal of Natural Products*, 58(9). <https://doi.org/10.1021/np50123a015>
- Yajid, A. I., Ab Rahman, H. S., Wong, M. P. K. y Wan Zain, W. Z. (2018). Potential benefits of *Annona muricata* in combating cancer: A review. *Malaysian Journal of Medical Sciences*, 25(1), 5-15. <https://doi.org/10.21315/mjms2018.25.1.2>
- Zafra-Polo, M. C., González, M. C., Estornell, E., Sahpaz, S. y Cortes, D. (1996). Acetogenins from annonaceae, inhibitors of mitochondrial complex I. *Phytochemistry*, 42(2),253-271. [https://doi.org/10.1016/0031-9422\(95\)00836-5](https://doi.org/10.1016/0031-9422(95)00836-5)



Propiedades farmacológicas de *Annona muricata* como terapia alternativa en el tratamiento del cáncer: revisión sistemática (Antonio José Obregón-La Rosa • Sarela Alfaro-Cruz)

Uniciencia is protected by [Attribution-NonCommercial-NoDerivs 3.0 Unported](https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/3.0/)
(CC BY-NC-ND 3.0)