



Propiedades antineoplásicas de la familia *Annonaceae*: Una revisión sistemática

Autor

Emilie Valentina Borja Pinto

**Título por el que opta
Química Farmacéutica**

Director

Luis Alberto Illicachi Romero

**Grupo de Investigación
QUIBIO**

Línea de Investigación: Química molecular y supramolecular

**Facultad de Ciencias Básicas
Programa de Química Farmacéutica
Universidad Santiago de Cali
Santiago de Cali - Colombia
2026**

Impactos

Relacione el (los) impacto(s) que presentó el Trabajo de Grado según los siguientes criterios:

Impacto	Producto	Beneficiario(s)
Responsabilidad social	Crear conciencia sobre el uso seguro de la medicina natural como tratamiento complementario del cáncer.	Pacientes en tratamientos oncológicos.
Científico	Esta monografía logra consolidar información dispersa de los mecanismos de acción, actividad biológica de la familia <i>Annonaceae</i> con respecto a su poder antineoplásico, la cual es información que puede servir como base para futuras investigaciones.	Investigadores e instituciones educativas o académicas.
Indicadores de Gestión	Los datos pueden ser de tipo informativo, para futuras estudios donde pretendan evaluar el uso de metabolitos de la familia <i>Annonaceae</i> .	Industria farmacéutica y similares
Tecnológico	La recopilación de información de esta monografía permite inspirar a las áreas de investigación y desarrollo, en el diseño de nuevos prototipos farmacológicos, basados en los metabolitos de la familia <i>Annonaceae</i> , para lograr impulsar el	Laboratorios y empresas de la industria farmacéutica enfocadas en investigación y desarrollo

	desarrollo de formulaciones farmacéuticas innovadoras.	
Técnico	La monografía, facilita la identificación de compuestos con poder antineoplásico como las acetogeninas, que podrían ser utilizados, como fundamentos para futuros diseños de fármacos oncológicos.	Laboratorios farmacéuticos, y la población en general
Ambiental	Al ser la familia de estudio proveniente de ecosistemas tropicales, se quiere promover conciencia, sobre la necesidad de encontrar tratamientos eficaces y sostenibles, que eviten la sobre explotación de especies nativas, inculcando las extracciones sostenibles.	Medio ambiente y población en general.
Social	La monografía pretende disminuir la desinformación relacionada con las terapias basadas en medicina natural, logrando identificar los beneficios reales y evitando que los pacientes abandonen sus tratamientos convencionales.	Pacientes en tratamientos oncológicos.
Cultural	Reconocer la importancia de las plantas como la <i>Annona muricata</i> en la medicina tradicional, ya que se logra visibilizar los saberes ancestrales y su potencial contribución al desarrollo científico.	Población en general

*Incluir los productos obtenidos derivados de la investigación como: apropiación social del conocimiento, generación de nuevo conocimiento entre otros.

Propiedades antineoplásicas de la familia *annonaceae*: una revisión *sistémica*.

Emilie Valentina Borja Pinto¹ (emilie.borja00@usc.edu.co)

¹Grupo de Investigación QUIMOES, Programa de Química Farmacéutica. Facultad de Ciencias Básicas. Universidad Santiago de Cali. Campus Pampalinda Calle 5 # 62-00. Santiago de Cali. Colombia

Resumen

El cáncer se reconoce como una de las principales causas de mortalidad a nivel mundial, lo que evidencia la necesidad de desarrollar nuevas alternativas terapéuticas basadas en compuestos bioactivos de origen natural. En este contexto, la familia *Annonaceae* se identifica como una fuente relevante de metabolitos con potencial actividad anticancerígena. El objetivo de este trabajo es analizar y sintetizar la evidencia científica disponible sobre el potencial anticancerígeno de diversas especies del género *Annona* y otras especies relacionadas. Se realizó una revisión de literatura enfocada en estudios preclínicos y reportes fitoquímicos, en los cuales se evaluaron la actividad citotóxica, los mecanismos de acción y las estrategias para mejorar la biodisponibilidad de los compuestos bioactivos. Los hallazgos evidencian que extractos y metabolitos aislados, particularmente las acetogeninas, presentaron actividad citotóxica significativa frente a múltiples líneas celulares tumorales. Los mecanismos de acción incluyen la inducción de apoptosis mediada por caspasas, la regulación de proteínas asociadas a la supervivencia celular, la generación de estrés oxidativo y la alteración de la función mitocondrial. Asimismo, se observa que estrategias como la nanoencapsulación mejoran la estabilidad de estos compuestos. Se concluye que las especies de *Annonaceae* constituyen una fuente prometedora para el desarrollo de nuevos agentes anticancerígenos; sin embargo, existe una limitada evidencia clínica, lo que indica la necesidad de fortalecer los estudios en humanos para validar su seguridad y eficacia.

Palabras clave: *Annonaceae*, *Annona*, acetogeninas, actividad anticancerígena, apoptosis, citotoxicidad, cáncer, metabolitos bioactivos, nanoencapsulación, estrés oxidativo.

Antineoplastic properties of the *annonaceae* family: a systematic review

Abstract

Cancer is recognized as one of the leading causes of death worldwide, highlighting the need to develop new therapeutic alternatives based on naturally occurring bioactive compounds. In this context, the *Annonaceae* family is identified as a significant source of metabolites with potential anticancer activity. The objective of this study is to analyze and synthesize the available scientific evidence regarding the anticancer potential of various species of the genus *Annona* and other related species. A literature review was conducted focusing on preclinical studies and phytochemical reports, in which cytotoxic activity, mechanisms of action, and strategies to improve the bioavailability of bioactive compounds were evaluated. The findings show that extracts and isolated metabolites, particularly acetogenins, exhibited significant cytotoxic activity against multiple tumor cell lines. The mechanisms of action include caspase-mediated apoptosis induction, regulation of proteins associated with cell survival, generation of oxidative stress, and disruption of mitochondrial function. Furthermore, it is observed that strategies such as nanoencapsulation improve the stability of these compounds. It is concluded that *Annonaceae* species represent a promising source for the development of new anticancer agents; however, clinical evidence is limited, indicating the need for further human studies to validate their safety and efficacy.

Keywords: *Annonaceae*, *Annona*, acetogenins, anticancer activity, apoptosis, cytotoxicity, cancer, bioactive metabolites, nanoencapsulation, oxidative stress.

Highlights

- Las especies de *Annonaceae* presentan actividad anticancerígena significativa, mediada principalmente por acetogeninas que indican disfunción mitocondrial y apoptosis en celular tumorales.
- Extractos de *Annona muricata* y *Annona squamosa* muestran alta citotoxicidad en múltiples líneas celulares, asociada a la regulación de caspasas, proteínas Bax/Bcl-2 y estrés oxidativo.
- Estrategias como la nanoencapsulación mejoran la biodisponibilidad y estabilidad de los compuestos bioactivos, potenciando su eficacia terapéutica en modelos preclínicos.
- Existe una brecha crítica entre la evidencia preclínica y su validación clínica, lo que limita la aplicación de estos compuestos en terapias oncológicas actuales.

1. Introducción

El cáncer constituye una de las patologías de mayor impacto en salud pública a nivel mundial, siendo responsable de una elevada carga de morbilidad y mortalidad en todos los grupos etarios (Loraine & Mendoza-Espinoza et al., 2010). De acuerdo con las estadísticas globales de 2022, se registraron cerca de 20 millones de nuevos casos y aproximadamente 10 millones de muertes asociadas al cáncer; siendo el cáncer de mama y de pulmón los más frecuentes, por lo cual se predice que el número de nuevos casos de cáncer alcanzará los 35 millones para el año 2050 (*Global Cancer Statistics 2022: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries - Bray - 2024 - CA: A Cancer Journal for Clinicians - Wiley Online Library*, n.d.)

El término cáncer agrupa un conjunto heterogéneo de enfermedades que pueden originarse en cualquier órgano o tejido del organismo; como lo afirman Brown et al. (2023), es una enfermedad caracterizada por el crecimiento descontrolado de células alteradas, que evolucionan mediante procesos de selección natural, pues se evidencian alteraciones en los mecanismos reguladores del crecimiento celular. Este comportamiento se origina por múltiples factores que convergen en la disfunción de los procesos de control del ciclo celular, incluyendo la ausencia de respuesta a las señales de detención del crecimiento, la evasión de la apoptosis y la capacidad invasiva hacia tejidos adyacentes, lo que se denomina metástasis (Loraine & Mendoza-Espinoza et al., 2010). Así mismo, en los tejidos sanos, las células normales, mantiene un control estricto sobre la producción y liberación de señales que regulen el crecimiento y división celular.

Este proceso contrasta con el comportamiento de las células cancerosas, las cuales pierden dicha regulación y responden de manera descontrolada a estas señales. En condiciones fisiológicas, estos estímulos son mediados por factores de crecimiento que se unen a receptores específicos en la superficie celular, los cuales contienen dominios intracelulares con actividad tirosina quinasa; a partir de esta unión, se activan diferentes líneas de señalización intracelular que controlan la progresión del ciclo celular y el crecimiento (Hanahan & Weinberg, 2011a). En este contexto, el modelo de los *hallmarks of cancer*, describe estas alteraciones como una capacidad que adquiere la célula tumoral que incluye la proliferación sostenida, la evasión de la muerte celular y la capacidad de invadir y hacer metástasis; este modelo fue actualizado, pues se incorporaron nuevas dimensiones como la plasticidad fenotípica y la reprogramación epigenética, que evidencian la adaptabilidad del cáncer y su complejidad biológica (Hanahan, 2022).

Los tratamientos convencionales contra el cáncer, aunque demuestran eficacia clínica, se asocian a diferentes factores que impiden una efectividad completa, como la resistencia y los efectos adversos, que deterioran significativamente la calidad de vida del paciente y, en algunos casos, comprometen la adherencia terapéutica (V et al., 2024), que está relacionada a factores socioeconómicos, barreras en el sistema de salud o atención médica e incluso creencias propias de los pacientes, lo cual impide un tratamiento óptimo (Religioni et al., 2025). Entre las principales modalidades terapéuticas se encuentra la cirugía, cuya aplicabilidad se ve limitada por la heterogeneidad tumoral; la quimioterapia, que puede inducir farmacoresistencia y efectos secundarios sistémicos; y la radioterapia, que, si bien presenta un perfil de tolerabilidad superior, no está disponible de forma equitativa en todas las regiones (Zafar et al., 2025).

Ante las limitaciones inherentes a los tratamientos oncológicos convencionales, ha surgido un creciente interés por identificar agentes terapéuticos complementarios que sean eficaces, seguros y que atenúen los efectos adversos asociados a las terapias estándar. En este contexto, la familia *Annonaceae* representa un área de investigación de especial relevancia, dada la reconocida actividad anticancerígena de sus metabolitos secundarios, en particular las acetogeninas anonáceas, presentes en diversas partes de la planta (Behl et al., 2022) y a las que se les atribuye actividad anti proliferativa y proapoptótica (Mayor et al., 2022). Esta familia forma parte del orden Magnoliales y comprende más de 119 géneros con aproximadamente 2000 especies, reconocidas tanto por sus frutos comestibles chirimoya, guanábana, anona y atemoya, como por su utilización en medicina tradicional (Padmanabhan & Paliyath, 2016).

Desde el punto de vista farmacológico, la familia *Annonaceae* ha sido objeto de estudio por la presencia de metabolitos con actividades citotóxicas, proapoptóticas y anti proliferativas, lo que motiva su investigación para aplicaciones oncológicas (Ilango et al., 2022). Estudios recientes han demostrado que extractos de metabolitos aislados de especies como *Annona muricata*, *Annona squamosa* y *Annona cherimola* intervienen en procesos metabólicos vinculados a la progresión tumoral, incluyendo la inducción de apoptosis y la detención del ciclo celular (Ilango et al., 2022). Sin embargo, la evidencia científica disponible se encuentra dispersa en estudios con heterogeneidad metodológica, lo que dificulta la síntesis y comparación de resultados.

Por consiguiente, resulta necesario realizar una revisión sistemática que organice, compare y analice la evidencia científica disponible sobre la actividad antineoplásica de la familia *Annonaceae*, con el fin de comprender el potencial anticancerígeno de sus especies y su papel como agentes terapéuticos complementarios a las terapias convencionales.

El objetivo principal de esta revisión consiste en identificar las especies de la familia *Annonaceae* con actividad antineoplásica documentada, caracterizando los metabolitos responsables de dicha actividad, los extractos empleados, los tipos de cáncer evaluados y los mecanismos de acción identificados mediante los cuales se produce la inhibición del crecimiento celular o la eficacia terapéutica oncológica.

2. Metodología

En esta revisión se realizó una búsqueda exhaustiva de la literatura científica sobre la actividad antineoplásica de la familia *Annonaceae*, orientada a identificar los metabolitos a los que se atribuye efecto terapéutico, los extractos empleados y los mecanismos de acción descritos frente a distintas líneas de cáncer evaluadas.

2.1. Búsqueda bibliográfica y criterios de inclusión y exclusión

La búsqueda de información se realizó en bases de datos disponibles en la biblioteca virtual de la Universidad Santiago de Cali: Scopus, PubMed, ScienceDirect, Clarivate Web of Science y Redalyc. Para esto se construyeron diferentes ecuaciones de búsqueda combinando términos relacionados con la familia *Annonaceae*, el cáncer y los compuestos bioactivos. Estas ecuaciones se organizaron en varios niveles (E1-E5), comenzando con búsquedas más generales y luego enfocándose en aspectos más específicos como actividad biológica, mecanismos de acción y metabolitos.

Se aplicaron filtros para trabajar con artículos publicados entre 2020-2026, aunque también se incluyeron algunos estudios anteriores cuando aportaban información necesaria para comprender ciertos mecanismos. En cuanto al idioma se incluyeron artículos en inglés y español. Los criterios de inclusión comprendieron: estudios que reportaran actividad antineoplásica de la familia *Annonaceae*, aquellos que identificaran metabolitos asociados a dicha actividad o que describieran la composición fitoquímica relevante, y estudios que reportaran mecanismos de acción molecular de los compuestos bioactivos identificados. Se excluyeron artículos que no identificaran con precisión la especie vegetal estudiada, aquellos que no reportaran actividad antineoplásica o que estuvieran fuera del rango temporal establecido.

Los artículos encontrados a partir de las ecuaciones de búsqueda fueron gestionados mediante la plataforma Rayyan, lo que permitió organizar y depurar los resultados obtenidos. En una primera etapa, se seleccionaron 237 referencias, a partir de las cuales se eliminaron 107 registros de duplicados. Adicionalmente, se integraron resultados de las búsquedas de otras bases de datos, incluyendo 683 referencias de Pubmed y 1603 de Scopus, con el fin de ampliar la cobertura.

Posteriormente, se realizó un proceso de cribado inicial basado en la revisión de títulos y resúmenes, permitiendo identificar los estudios potencialmente relevantes, según criterios de inclusión establecidos. Como resultado de este proceso, se seleccionaron un total de 84 artículos para su análisis. Finalmente, los estudios incluidos, fueron organizados en una matriz de Excel, para facilitar la organización, clasificación y estructura de la información, según las categorías definidas en la revisión.

3. Desarrollo y discusión

La familia *Annonaceae* comprende aproximadamente 130 géneros y 2500 especies (Kessler, 1993; Kumari, 2021.) distribuidas principalmente en regiones tropicales de América, África y Asia (Reisenauer et al., 2025), cuyos integrantes son reconocidos por sus propiedades medicinales y, en particular, por su actividad citotóxica y potencial antineoplásico (Reisenauer et al., 2025).

En el contexto global, se proyectan millones de nuevos casos de cáncer para el año 2040, y las terapias convencionales enfrentan el desafío de los efectos adversos sistémicos, el compromiso de la calidad de vida del paciente (Ilango et al., 2022) y la resistencia farmacológica; la cual ha sido reconocida como un fenómeno multifactorial, que limita significativamente la eficacia terapéutica, como lo señala (Vasan et al., 2019), diferentes determinantes biológicos como la heterogeneidad tumoral, la carga y dinámica del crecimiento del tumor, las barreras del microambiente, la evasión del sistema inmune y la presencia de alteraciones genéticas difíciles de tratar; además, la presión terapéutica favorece la aparición de clones que son resistente y que dificultan el tratamiento, para ello se enfatiza y recomienda las estrategias como la detección temprana, monitoreo tumoral y desarrollo de terapias dirigidas hacia mejorar la eficacia de los tratamientos.

Ante este panorama, los fármacos derivados de productos naturales abren nuevas posibilidades terapéuticas; de hecho, diversos medicamentos desarrollados a partir de plantas, como el Taxol, la Vinblastina, la Vincristina y las epipodofilotoxinas, son ampliamente empleados en oncología debido a su disponibilidad y menor toxicidad sistémica (Amala Dev & Joseph, 2021). Se estima que el 25% de los fármacos oncológicos de nueva generación son derivados de productos naturales (Hanahan & Weinberg, 2011b), lo cual resalta la importancia en el desarrollo de nuevas terapias; de hecho, se ha reportado que aproximadamente el 79% de los fármacos antitumorales de molécula pequeña que han sido aprobados, son de origen natural, derivados o están inspirados en compuestos naturales (Hanahan & Weinberg, 2011a; Newman & Cragg, 2020), evidenciando que la naturaleza continúa siendo una de las principales fuentes de estructuras químicas innovadoras para el tratamiento del cáncer, posicionando a la familia *Annonaceae* como un candidato de alto interés, considerando que se han identificado aproximadamente 212

fitoquímicos en una sola especie: *Annona muricata* (Ilango et al., 2022); lo cual ha despertado un interés científico debido a su diversidad de metabolitos con potencial actividad anticancerígeno.

3.1. Síntesis de hallazgos principales: especies más prometedoras

La evidencia científica revisada identifica a *Annona muricata*, *Annona squamosa*, *Annona cherimola* y *Annona reticulata* como las especies de la familia *Annonaceae* con mayor documentación de actividad antineoplásica. A continuación, se sintetizan los hallazgos más relevantes por especie.

3.1.1. *Annona squamosa* L.

Annona squamosa L. es una de las especies con mayor volumen de publicaciones recientes sobre actividad citotóxica. Mokhtar et al., (2022) reportaron actividad antineoplásica en extractos de frutos de *A. glabra* y *A. squamosa* (Tabla 1), obtenidos mediante homogenización en etanol al 70%. Los resultados de citotoxicidad evidenciaron que el extracto de *A. squamosa* exhibió una potencia marcada frente a líneas de cáncer de cuello uterino y de ovario, con valores de IC₅₀ entre 0.001 y 1.6 µg/mL, así como una tasa de apoptosis superior al 79% en todos los modelos evaluados. Al combinar los extractos con nanopartículas de plata, se observó un incremento significativo de la actividad citotóxica frente a cáncer de próstata y ovario.

Tabla 1. Resultados de citotoxicidad reportados para extractos de *A. squamosa* y *A. glabra* según Mokhtar et al., 2022.

Muestra	Línea celular	IC ₅₀ (µg/mL)	Fase de detención del ciclo	Apoptosis (%)
Extracto de <i>A. squamosa</i>	Cuello uterino	0.001–1.6	Fase S	80.93
	SKOV3 (Ovario)	0.001–1.6	Fase S	83.1
	PC3 (Próstata)	3.5	Fase S	79.63

Muestra	Línea celular	IC ₅₀ (µg/mL)	Fase de detención del ciclo	Apoptosis (%)
Extracto de <i>A. glabra</i>	Cuello uterino	5.7	Fase G1	No especificado
	SKOV3 (Ovario)	9.1	Fase G1	No especificado
	PC3 (Próstata)	6.8	Fase S	No especificado

Nota: la fase G1 corresponde al periodo inicial del ciclo celular, en el cual la célula crece y sintetiza proteínas necesarias para la preparación de la replicación del ADN. Por su parte, la fase S es la etapa donde ocurre la síntesis y duplicación del material genético. Esto es importante en la detención del ciclo celular, pues en estas fases se limita la proliferación tumoral e impide la división de las células cancerosas (Hanahan, 2022; Matthews et al., 2021)

Para interpretar adecuadamente los resultados presentados en la Tabla 1, es necesario precisar el significado del IC₅₀: esta concentración inhibitoria media, corresponde a la cantidad de una sustancia necesaria para detener el crecimiento del 50% de las células cancerosas en el modelo evaluado; cuanto menor es su valor, mayor es la potencia del compuesto. Bajo este criterio, los extractos etanólicos de fruto de *A. squamosa* demostraron una potencia excepcional, con IC₅₀ de entre 0.001 y 1.6 µg/mL frente a cáncer de cuello uterino y de ovario, valores que se encuentran en el rango de actividad muy elevada según los criterios del *National Cancer Institute* (NCI). Los extractos etanólicos de fruto de *A. glabra*, si bien presentaron valores de IC₅₀ superiores (5.7–9.1 µg/mL), también se sitúan en el rango de actividad citotóxica significativa.

Un hallazgo de particular relevancia tecnológica, es el efecto potenciador de la nanotecnología sobre la actividad citotóxica de los extractos de *A. squamosa*, pues al conjugar los extractos etanólicos de fruto con nanopartículas de plata biosintéticas, Mokhtar et al., (2022) observaron un incremento significativo en la capacidad de destrucción celular frente a cáncer de próstata (PC3) y de ovario (SKOV3). Este efecto se atribuye a múltiples ventajas que confieren las nanopartículas metálicas: incremento de la solubilidad del extracto en medio

acuoso, mejora de la captación celular por endocitosis mediada por tamaño nanométrico, protección de los compuestos activos frente a la degradación metabólica y liberación sostenida en el microambiente tumoral. Estas propiedades, combinadas con la actividad citotóxica intrínseca de las acetogeninas del extracto, generan un efecto sinérgico que supera el observado con cada componente por separado, lo que posiciona los nanosistemas basados en extractos de *Annonaceae* como una estrategia farmacéutica con alto potencial terapéutico.

La diferencia en la fase de detención del ciclo celular entre ambos extractos es también un hallazgo de relevancia mecanística: el extracto etanólico de fruto de *A. squamosa* indujo la detención en la fase S, lo que indica interferencia directa con la replicación del ADN impidiendo que el material genético sea duplicado antes de la división; en contraste, el extracto de fruto de *A. glabra* actuó sobre la fase G1, bloqueando el punto de control previo al inicio de la síntesis de ADN y evitando que la célula cancerosa inicie el proceso de división. Esta diferencia infiere que los compuestos activos de ambas especies operan sobre distintas dianas moleculares del ciclo celular, lo que sugiere mecanismos de acción complementarios que podrían ser explotados en estrategias de terapia combinada.

Ha et al. (2025) complementaron estos hallazgos, al aislar compuestos bioactivos directamente de las semillas de *A. squamosa* mediante extracción con metanol por ultra sonicación, seguida de fraccionamiento por cromatografía en columna y purificación por HPLC de fase reversa. El uso de metanol como solvente favoreció la solubilización de compuestos de polaridad intermedia-alta, incluyendo lignamidas y acetogeninas. Se identificaron ocho compuestos, entre ellos una nueva lignamida denominada squamosamida, dos lignamidas conocidas, las cuales se observan en la figura 1 (cannabisina M y trans-N-caffeoiltiramina) y dos acetogeninas: annosquacina B y squamocina M (Tabla 2).

Tabla 2. Resultados de citotoxicidad y marcadores de apoptosis de compuestos aislados de semillas de *A. squamosa*

Compuesto	IC ₅₀ (μM) cáncer de pulmón	IC ₅₀ (μM) cáncer oral	Aumento caspasa-3 (veces)	Aumento PARP1 escindida (veces)
Squamosamida	6.9 ± 0.3	16.7 ± 0.5	2.41 ± 0.09	2.60 ± 0.10
Cannabisina M	9.4 ± 0.4	11.2 ± 0.4	2.35 ± 0.10	2.01 ± 0.12

Compuesto	IC ₅₀ (μM) cáncer de pulmón	IC ₅₀ (μM) cáncer oral	Aumento caspasa-3 (veces)	Aumento PARP1 escindida (veces)
Trans-N-caffeoiltiramina	7.2 ± 0.4	11.3 ± 0.6	2.17 ± 0.08	2.13 ± 0.10
Annosquacina B	6.8 ± 0.2	7.6 ± 0.5	3.51 ± 0.15	3.40 ± 0.14
Squamocina M	7.9 ± 0.3	8.7 ± 0.4	3.40 ± 0.10	3.36 ± 0.11
Compuestos 4, 7 y 8	>100	>100	N/A	N/A
Mitoxantrona (control)	6.7 ± 0.4	6.8 ± 0.9	N/A	N/A

Nota: En la tabla 2, se presenta el aumento relativo en la expresión de caspasa-3 (Una enzima clave en la apoptosis, responsable de ejecutar la muerte celular programada mediante la degradación controlada de componentes celulares (D'Amelio et al., 2012)) y PARP1 (Una enzima nuclear involucrada en la reparación del ADN y en la regulación de procesos como apoptosis (Herrmann & Yin, 2023)), dos marcadores asociados al proceso de apoptosis. Los valores expresados en “veces” indican cuantas veces incrementó la actividad de estas proteínas en las células tratadas con los compuestos aislados de *A. squamosa* en comparación con las células control sin tratamiento. Por ejemplo, la *squamocina M*, produjo un aumento aproximado de 3.4 veces en la actividad de caspasa-3 respecto al control.

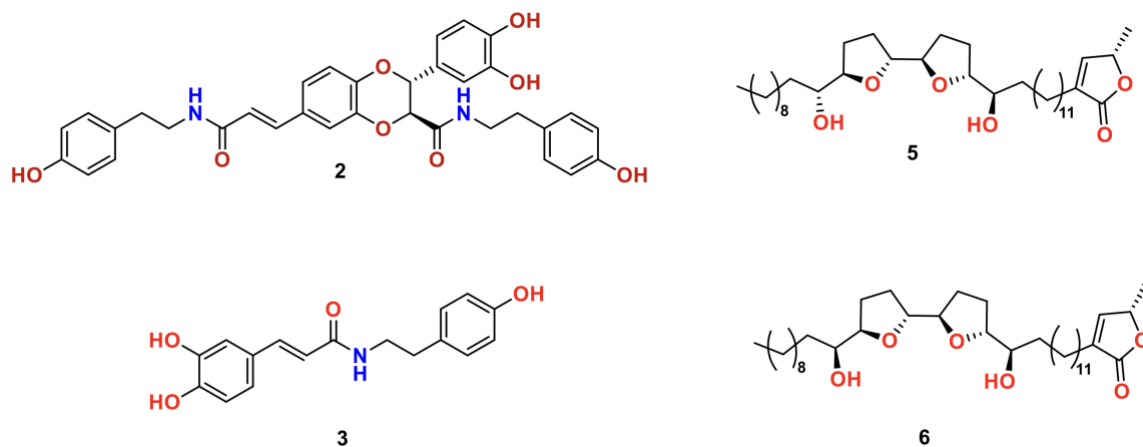


Figura 1. Estructuras químicas identificadas de las semillas de *A. squamosa*

Nota: Las estructuras químicas corresponden a Cannabisina M (2) y trans-N-cafeoyltiramina (3), annosquacina B (5) y esquamocina M (6). Adaptado de (Ha et al., 2025).

Los valores de IC_{50} de las acetogeninas annosquacina B y squamocina M obtenidas de semilla mediante extracción metanólica resultaron equiparables a los de la mitoxantrona, fármaco empleado en regímenes de quimioterapia de inducción (Faulds et al., 2012), con IC_{50} de 6.8 y 7.9 μM frente a cáncer de pulmón, y de 7.6 y 8.7 μM frente a cáncer oral, respectivamente. Este perfil de potencia confirma que compuestos aislados de la semilla parte de la planta con mayor concentración de acetogeninas poseen actividad citotóxica intrínseca comparable a la de fármacos oncológicos de uso clínico establecido. Adicionalmente, el incremento de 3.4–3.5 veces en la actividad de la caspasa-3 y de la PARP1 escindida, confirma que el mecanismo de muerte es apoptótico, con activación de la vía intrínseca mediada por caspasas. Las lignamidas exhibieron asimismo una citotoxicidad relevante frente a cáncer de pulmón, ampliando el espectro de compuestos bioactivos identificados en las semillas de esta especie más allá de las acetogeninas.

En estudios posteriores, Guidoti et al., (2024) evaluaron la actividad anti proliferativa de cuatro fracciones de *A. squamosa*, obtenidas a partir de semillas y cáscaras del fruto, mediante extracción secuencial con metanol y acetato de etilo frente a nueve líneas de cáncer humano, utilizando como medida de potencia la concentración para la inhibición total del crecimiento (TGI), definida como la concentración a la que el crecimiento tumoral es completamente bloqueado. A diferencia del IC_{50} , que mide inhibición del 50%, el TGI es un indicador más estricto de potencia citotóxica, particularmente relevante para compuestos en desarrollo farmacéutico (Tabla 3). La fracción metanólica de semillas mostró la mayor potencia citotóxica de todas las fracciones evaluadas, con un TGI de 0.72 $\mu g/mL$ frente a cáncer de pulmón,

induciendo un efecto predominantemente citocida, es decir, no solo inhibición del crecimiento sino muerte celular activa. Este resultado es consistente con el hecho de que la semilla es la parte de la planta con mayor concentración de acetogeninas, y el metanol permite la extracción eficiente de estos compuestos polares de cadena larga. Las fracciones resultaron menos tóxicas para células sanas que la doxorubicina utilizada como control, consolidando el perfil de selectividad citotóxica de esta especie.

Estos resultados son consistentes con lo reportado por Altaee et al. (2020), quienes demostraron que los extractos etanólicos de cáscaras secas de *A. squamosa* presentaron mayor actividad citotóxica frente a dos líneas hematológicas de cáncer en comparación con los extractos acuosos y metanólicos evaluados en paralelo, consolidando la cáscara como una parte de la planta con potencial citotóxico independiente de la semilla.

Tabla 3. Valores de TGI de fracciones de *A. squamosa* frente a líneas tumorales

Fracción	Línea tumoral más sensible	TGI (µg/mL)	Efecto predominante
Metanólica de semilla	Pulmón	0.72	Citocida
	Glioma	4.2	Citocida
	Mama	4.5	Citocida/citostático
Acetato de etilo de semilla	Pulmón	6.4	Citocida/citostático
Metanólica de cáscara	Pulmón	10.7	Citostático
Acetato de etilo de cáscara	Pulmón	11.4	Citocida
Doxorrubicina (control)	Células normales	0.28	Alta toxicidad

Alaqueel et al. (2023) identificaron que los extractos etanólicos de semillas de *A. squamosa* son capaces de inhibir la proteína EGFR quinasa cuya sobreexpresión impulsa la proliferación tumoral; el extracto etanólico resultó el más activo frente a células de cáncer de mama (MCF-7) y cáncer de hígado, con un IC₅₀ de 15.45 µg/mL para las primeras, superando en potencia a los extractos en metanol y extractos acuosos evaluados. Este hallazgo posiciona a los extractos etanólicos de semilla como la preparación óptima para la actividad inhibitoria de EGFR en esta especie. Adicionalmente, Yassin et al. (2025) demostraron que la variedad Abdelrazik de *A. squamosa* cultivada en Egipto, contiene mayor concentración de acetogeninas en las semillas respecto a la variedad Balady, que presentó mayor eficacia anticancerígena a partir de extractos etanólicos de semilla: IC₅₀ de 0.23 µg/mL frente a cáncer de colon (HCT-116) y 0.58 µg/mL frente a cáncer de pulmón (A549), respectivamente.

Shehata et al. (2021) confirmaron que los extractos de semilla exhiben mayor potencia citotóxica que los de pulpa o cáscara de fruto, con IC₅₀ de 7.31 ± 0.03 µg/mL frente a cáncer de próstata y 15.99 ± 1.25 µg/mL frente a cáncer de mama (MCF-7), asociados a la disminución de la expresión de Bcl-2 y el aumento de p53. La consistencia de estos hallazgos a través de múltiples estudios independientes refuerza que la semilla de *A. squamosa*, independientemente del solvente de extracción empleado, constituye la parte de la planta con mayor potencial citotóxico documentado.

Una revisión comparativa de las tres especies más estudiadas del género *A. cherimola*, *A. muricata* y *A. squamosa* realizada por Balkrishna et al. (2023) concluye que, considerando el número de actividades anticancerígenas reportadas y los valores más bajos de IC₅₀ frente a diversas líneas celulares, *A. muricata* exhibe el perfil más amplio de actividad antineoplásica. No obstante, *A. squamosa* destaca específicamente por la potencia de sus extractos de semilla frente a líneas de cáncer hematológico y de mama. Esta complementariedad entre especies subraya la pertinencia de abordar la familia como un conjunto fitoquímico diverso, más que de limitar la investigación a una sola especie (Correa et al., 2025a). En línea con ello, Correa et al. (2025a) identificaron que, de las 166 especies conocidas, únicamente 29 han sido investigadas por su actividad anticancerígena, lo que indica que el potencial terapéutico de esta familia permanece en gran medida inexplorado.

Asimismo, con el fin de superar la baja biodisponibilidad intrínseca del aceite de semillas de *A. squamosa*, Ao et al. (2022) desarrollaron nanopartículas estabilizadas con TPGS (D-α-tocoferil polietilenglicol 1000 succinato) como sistema encapsulante del aceite de semilla. Los resultados evidenciaron que la formulación nanoestructurada no solo mejoró la solubilidad del aceite en un medio acuoso, sino que incrementó significativamente su actividad antitumoral tanto en modelos celulares como en modelos in vivo de xenoinjerto, con una inhibición tumoral del

63.8% frente al 39.5% del extracto libre. Este tipo de estrategias nanotecnológicas representan un paso indispensable para la traducción farmacéutica de los extractos activos de esta especie.

3.1.2. *Annona muricata* L.

Annona muricata L., conocida comúnmente como guanábana o graviola, es la especie de la familia *Annonaceae* con mayor número de investigaciones sobre actividad antineoplásica. Se trata de un árbol de entre 5 y 8 metros de altura, adaptado a climas tropicales, cuya corteza constituye una fuente particularmente rica en metabolitos secundarios (S et al., 2023). El análisis fitoquímico cualitativo de extractos de corteza obtenidos con distintos solventes acuoso: etanólico, hidroetanólico, hexánico y metanólico confirmó la presencia de taninos, saponinas, flavonoides, terpenoides, triterpenos, alcaloides, antraquinonas, polifenoles, glucósidos, cumarinas y antocianinas (S et al., 2023). Es relevante destacar que el extracto hidroetanólico de corteza presentó la mayor concentración de fitoquímicos totales en comparación con los demás solventes evaluados, lo que lo posiciona como la preparación de referencia para estudios de actividad biológica a partir de esta parte de la planta.

Suhail, Venkatachalam Venkatachalam, et al. (2024), mediante extractos etanólicos del fruto, reportaron que metabolitos clave como la procianidina B2 (Figura 2), el ácido quínico (Figura 3) y Quercetina-3- β -D-glucósido, evidenciaron actividad citotóxica dependiente de la dosis frente a líneas de cáncer colorrectal (HCT-15, IC₅₀ = 52.62 μ g/mL) y de mama (MCF-7, IC₅₀ = 69.52 μ g/mL). El uso del etanol como solvente en la extracción del fruto, favoreció la recuperación de compuestos fenólicos de alta polaridad con capacidad inhibitoria sobre proteínas anti apoptóticas. Obregón-La Rosa et al. (2024), confirmaron que extractos de hoja, tallo y pulpa de *A. Muricata* presentan actividad antineoplásica documentada en múltiples modelos experimentales, indicando que la actividad no se restringe a una sola parte anatómica de la planta.

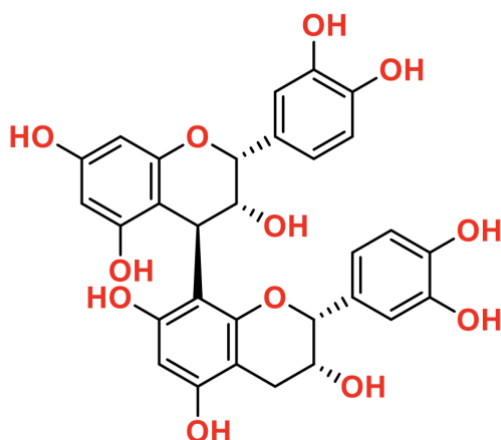


Figura 2. Estructura química de la procianidina B2

Nota. Elaboración propia mediante Chemdraw a partir de Suhail, Venkatachalam Venkatachalam, et al., (2024)

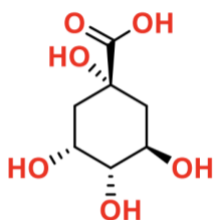


Figura 3. Estructura química del ácido quínico.

Nota. Elaboración propia mediante Chemdraw a partir de Suhail, Venkatachalam Venkatachalam, et al., (2024)

Desde una perspectiva de perfilado fitoquímico avanzado, Septaningsih et al. (2024) realizaron un análisis metabolómico, no dirigido mediante UHPLC-Q-Orbitrap HRMS sobre extractos de hojas de *A. muricata* para identificar compuestos responsables de la citotoxicidad observada en la línea MCF-7. Este enfoque permitió detectar metabolitos previamente no reportados en estudios convencionales de fraccionamiento, entre ellos derivados de flavonoides glicosilados y alcaloides de tipo aporfina, cuya actividad citotóxica fue validada mediante ensayo MTT. La metabolómica no dirigida emerge, por tanto, como una herramienta de alta resolución para la caracterización exhaustiva del perfil fitoquímico de esta especie y para la identificación de candidatos farmacológicos de mayor especificidad.

En un enfoque de particular relevancia clínica, Mutakin et al., (2022) consolidaron la evidencia farmacológica disponible sobre *A. muricata*, confirmando que sus compuestos bioactivos en particular las *acetogeninas annonacina*, *muricoreacina* y *murihexocina*, actúan de manera selectiva sobre células cancerosas a través de la inhibición del complejo mitocondrial I, la detención del ciclo celular en fase G1 y la activación de las vías apoptóticas Bax-Bak y caspasa-3, sin afectar de forma significativa las células sanas. Esta síntesis consolida el perfil mecanístico de la especie y aporta evidencia de que sus efectos no responden a un solo compuesto activo, sino a la interacción de múltiples metabolitos.

Un hallazgo de especial relevancia terapéutica es la capacidad de las acetogeninas de *A. muricata* para revertir la resistencia a múltiples fármacos (MDR), uno de los principales obstáculos para la eficacia de la quimioterapia convencional. Manoharan et al. (2024), demostraron mediante estudios de acoplamiento molecular, simulación de dinámica molecular y validación in vitro, que la *annonacina* interactúa de forma estable con el sitio de unión de la P-glucoproteína (P-gp/ABCB1), la bomba de eflujo responsable de la expulsión de fármacos quimioterapéuticos de las células tumorales resistentes. En células de cáncer de colon resistentes a oxaliplatino (SW480R), la *annonacina* redujo la expresión de P-gp en 2.56 veces e incrementó la acumulación intracelular del sustrato de P-gp, lo que sugiere que las acetogeninas podrían actuar como sensibilizadores en regímenes de terapia combinada con agentes quimioterapéuticos convencionales.

Finalmente, en lo que respecta al uso en humanos, Isaali et al. (2024) en la primera revisión sistemática orientada exclusivamente a estudios en pacientes con cáncer, identificaron que *A. muricata* es uno de los remedios herbales más utilizados por esta población en el Caribe y América del Sur, con una prevalencia de uso de hasta el 80.9% en algunos reportes. Sin embargo, los autores documentaron que la evidencia clínica disponible es escasa, heterogénea y de baja calidad metodológica, y que no se han realizado ensayos controlados aleatorizados que permitan establecer eficacia clínica, dosis seguras ni interacciones con tratamientos oncológicos convencionales en humanos. Esta revisión refuerza la necesidad imperiosa de avanzar de los modelos in vitro e in vivo hacia estudios clínicos bien diseñados.

La actividad antineoplásica de los extractos de *A. muricata* no se limita a un único tipo tumoral ni a una sola parte de la planta, Samaratunga & Katuwavila (2024) compararon cuatro tipos de extractos hexánico, clorofórmico, acetato de etilo y metanólico obtenidos tanto de semillas como de frutos de *A. muricata*, determinando que el extracto clorofórmico de fruto es el más activo frente a líneas de cáncer de mama, con un IC₅₀ aproximado de 47–48 µg/mL. La mayor solubilidad de las acetogeninas en solventes de mediana polaridad como el cloroformo explica, al menos en parte, la superioridad de este extracto frente a los acuosos o metanólicos.

Silihe et al. (2023) evaluaron comparativamente extractos acuosos de fruto y de hojas de *A. muricata* en un modelo in vivo de cáncer de mama inducido por DMBA en ratas, determinando que el extracto acuoso de fruto fue ligeramente más potente que el de hojas para inhibir la carga tumoral. Pieme et al. (2014) demostraron que extractos de hojas, ramas y raíces obtenidos mediante extracción acuosa y etanólica inhiben de manera dosis-dependiente la proliferación de células de leucemia promielocítica humana (HL-60), siendo el extracto de raíz el de mayor potencia citotóxica, lo que puede estar relacionado con la mayor concentración de acetogeninas en los tejidos subterráneos de la planta.

López et al. (2023), evaluaron extractos etanólicos de hojas frescas y secas de *A. muricata* frente a la línea HCC1954 (cáncer de mama HER2+), caracterizada por mayor agresividad, observando que la citotoxicidad fue superior en esta línea en comparación con MCF-7; el extracto de hoja seca resultó el más eficaz, lo que indica que el proceso de deshidratación concentra los compuestos bioactivos sin comprometer su integridad química. Mary et al. (2023) evaluaron el extracto acuoso de hojas frente a células de carcinoma escamocelular oral (SCC-15), obteniendo un IC₅₀ de 857.90 µg/mL; si bien este valor refleja una potencia moderada en comparación con otros modelos, el hallazgo adicional de reducción de la migración celular confiere al extracto acuoso de hoja una actividad anti metastásica relevante que amplía su perfil farmacológico más allá de la citotoxicidad directa.

Yagnik et al. (2025) demostraron una elevada selectividad citotóxica del extracto etanólico de hoja y pulpa de *A. muricata* en osteosarcoma, con tasas de muerte celular del 86% en líneas HOS y del 83% en MG63, sin afectar a células sanas. Abdallah et al. (2023); Abdallah et al. (2024), reportaron mediante análisis por UPLC-ESI-MS/MS de extractos etanólico del fruto entero y acuoso de la parte comestible, que los extractos de fruto de *A. muricata* presentan actividad antitumoral y antimetastásica, identificando 388 compuestos incluyendo 142 acetogeninas como constituyentes mayoritarios con un perfil de hepatoprotección superior al del cisplatino. La mayor concentración de acetogeninas en el extracto etanólico del fruto entero que incluye cáscara, pulpa y semillas explica la potencia superior de esta preparación frente al extracto acuoso de la parte comestible evaluada en paralelo. Asimismo, los polisacáridos de hojas de *A. muricata*, obtenidos mediante extracción acuosa, demostraron ser adyuvantes en quimioterapia, protegiendo al sistema inmunitario de la toxicidad inducida por cisplatino sin comprometer la eficacia antineoplásica (Han et al., 2023), lo que abre una línea adicional de uso para una parte de la planta distinta a las semillas y frutos. En estudios de genotoxicidad, Venkatesh Naik et al. (2020), mediante ensayo cometa con epifluorescencia, evidenció que el extracto etanólico de hoja posee mayor capacidad de fragmentar el ADN tumoral que el extracto etanólico de pulpa de fruto, mientras que la annonacina como compuesto aislado indujo la mayor destrucción del ADN de células MCF-7 incluso a bajas concentraciones, confirmando que el compuesto puro

supera en potencia al extracto complejo. Estudios computacionales de acoplamiento molecular han confirmado que la annonacina y la cis-uvariamicin IV establecen interacciones hidrofóbicas y puentes de hidrógeno con la caspasa-3, lo que sustenta molecularmente su actividad proapoptótica documentada in vitro.

3.1.3. *Annona cherimola* Mill.

Annona cherimola Mill., conocida como chirimoya, es originaria de la región andina y contiene metabolitos secundarios como flavonoides, taninos, alcaloides, terpenoides y ácidos fenólicos. Lacopetta et al., 2022 reportaron alta eficacia citotóxica de extractos etanólicos de hojas frente a células de melanoma maligno (A375), con un IC50 aproximado de 5.6 ng/mL, valor que evidencia una elevada actividad citotóxica en rango nanomolar, asociado a inducción de apoptosis con fragmentación del ADN e inhibición de la progresión tumoral. El uso de etanol como solvente en la extracción de hojas permitió la recuperación de terpenoides y flavonoides de polaridad media-alta responsables de esta actividad.

Younes et al. (2020) evidenciaron que el extracto etanólico de hojas de *A. cherimola* inhibió la proliferación de células MDA-MB-231, correspondientes a cáncer de mama triple negativo, de alto grado de agresividad y resistente a terapias convencionales Welsh (2013); Ghorbanzadeh et al. (2024), de manera dependiente del tiempo y la dosis, con un IC50 de 390.2 µg/mL a las 48 horas. Los mecanismos identificados incluyeron fragmentación del ADN, translocación de fosfatidilserina, liberación de citocromo C, aumento de la proteína Bax y disminución de Bcl-2. Macuer-Guzmán et al. (2023) reportaron actividad anticancerígena del extracto etanólico de semillas, subproducto habitualmente descartado en el procesamiento de la chirimoya frente a células de carcinoma gástrico humano SNU-1, identificando dos acetogeninas responsables: annonacinona y annonacina, acompañadas de ácido oleico como posible adyuvante sinérgico de la eficacia anticancerígena. Welsh (2013), Ghorbanzadeh et al. (2024), evaluaron la infusión acuosa de hojas simulando su forma de consumo tradicional como tisana, demostrando inhibición selectiva y dosis-dependiente del crecimiento de células de leucemia mieloide aguda (KG-1) mediante inducción de apoptosis; este estudio es de particular relevancia porque confirma que incluso la preparación más simple y accesible como agua caliente sobre hojas secas retiene actividad citotóxica relevante.

3.1.4. *Annona reticulata* L.

Annona reticulata L., conocida como corazón de buey, es un árbol de hasta 10 metros de altura, cuyas acetogeninas son las principales responsables de sus actividades farmacológicas. Kabbo et al. (2025); Kazman et al. (2022) demostraron que el extracto acuoso de hojas ejerció actividad citotóxica contundente frente a células de carcinoma de ascitis de Ehrlich en ratones, superando parámetros del

fluoro uracilo (5-FU) a una dosis de 400 mg/kg administrado por vía oral. La preparación acuosa de hoja equivalente a una decocción preservó la homeostasis hematológica y los marcadores de función hepática (ALT, AST, bilirrubina) en rangos normales, diferenciándose favorablemente de las terapias convencionales que generan toxicidad sistémica.

Los compuestos identificados en las hojas mediante GC-MS incluyen tiofeno, ciclobutano y sus acetogeninas, cuyo mecanismo de acción se fundamenta en la inducción de apoptosis (Shagirtha et al. 2025). Cabe señalar que Shagirtha et al. (2025) compararon específicamente el extracto de pulpa y el extracto de cáscara del fruto de *A. reticulata*, determinando que ambas partes presentan actividad anticancerígena in vitro contra múltiples líneas tumorales, con el extracto de cáscara exhibiendo ligeramente mayor potencia citotóxica, lo cual es consistente con la mayor concentración de acetogeninas en los tejidos de la pared del fruto. Supriya Jadhav et al. (2026), en una revisión exhaustiva, confirmaron que las acetogeninas en combinación con alcaloides presentes tanto en hojas como en frutos y raíces exhiben actividad anti proliferativa marcada frente a diversas líneas tumorales, con selectividad frente a células cancerosas atribuida a características estructurales específicas como la fracción isoquinolina y los grupos hidroxilo.

3.1.5. Otras especies de interés

Hernández-Fuentes et al. (2023) evaluaron la annopurpuricina A, una acetogenina aislada mediante cromatografía de partición centrífuga de las raíces de *Annona purpurea*, en un modelo in vivo de cáncer asociado al virus del papiloma humano. Los resultados indicaron una potencia antitumoral 11.820 veces superior a la del cisplatino, con una dosis de 125 µg/kg cada 72 horas administrada vía intraperitoneal reduciendo el volumen tumoral en un 60% frente al grupo control. La utilización de las raíces como fuente del compuesto activo pone de manifiesto que partes de la planta distintas a las habitualmente estudiadas frutos y hojas también representan fuentes de acetogeninas de alta potencia. Delgado-Waldo et al. (2024) evaluaron la laherradurina (Figura 4), acetogenina aislada del extracto metanólico de hojas de *Annona diversifolia*, demostrando su actividad sobre el metabolismo energético de células de cáncer colorrectal mediante inhibición del complejo mitocondrial I. Nguedia et al. (2025) reportaron actividad antineoplásica del extracto etanólico de frutos secos de *Xylopia aethiopica* (*Annonaceae*) frente a adenocarcinoma de mama tanto en modelos in vitro como in vivo, confirmando que el potencial antineoplásico de la familia *Annonaceae* se extiende más allá del género *Annona* y que los frutos secos son una fuente viable de compuestos activos en géneros distintos.

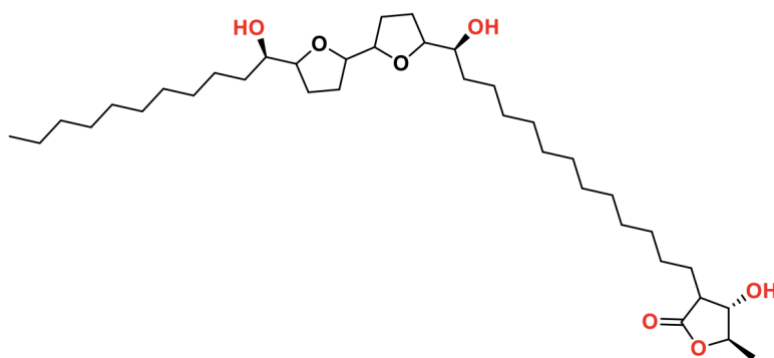


Figura 4. Estructura química de Laherradurina.

Nota: Elaboración propia mediante Chemdraw a partir de Jacobo-Herrera et al. (2019).

De la misma manera, la actividad citotóxica de los compuestos fenólicos también resulta prometedor, frente a tumores, pues Kuete et al. (2016), identificaron que compuestos como la alpinumisoflavona y el picnanthuligneno, representan citotoxicidad frente a líneas de cáncer incluso aquellos resistentes, siendo una alternativa significativa en tratamientos oncológicos.

3.2. Mecanismos de acción: comunes y específicos

3.2.1. Mecanismos comunes

El análisis de la literatura revisada revela que la inducción de apoptosis constituye el mecanismo de acción predominante de los compuestos bioactivos de la familia *Annonaceae*, operando predominantemente a través de la vía intrínseca o mitocondrial. Este proceso involucra la activación de caspasas especialmente caspasa-3 y caspasa-9, la modulación de la relación Bax/Bcl-2 y la liberación de citocromo C (Elmore, 2007). La detención del ciclo celular representa otro mecanismo ampliamente reportado, observándose en distintas fases (S, G1 y G0/G1) dependiendo de la especie, el extracto y la línea celular evaluada.

EL mecanismo de acción inhibitorio más reportado en la literatura coincide con los mencionados por Fallon Adido et al. (2023), donde la acetogenina bloquea el complejo I de la cadena respiratoria mitocondrial (NADH-ubiquinona oxidoreductasa), una enzima que suele encontrarse sobre expresada en la membrana plasmática de las células tumorales, lo que consecuentemente produce una disminución en la síntesis de ATP y una alteración en la respiración celular. Dado que las células cancerosas requieren de una mayor demanda energética que las células normales, esta interferencia en el proceso compromete su viabilidad,

desencadenando la apoptosis, la autofagia o la detención del ciclo celular, que finaliza con la muerte celular (Corrêa et al., 2025b). Es así como la inhibición del complejo I mitocondrial (NADH-ubiquinona oxidoreductasa) por parte de las acetogeninas representa el mecanismo bioquímico central descrito en la literatura revisada.

Las acetogeninas son compuestos poliquetídicos derivados de ácidos grasos de cadena larga (C_{35} – C_{37}), caracterizados por la presencia de anillos tetrahidrofurano (THF) y una γ -lactona terminal α,β -insaturada, cuya estructura química les confiere alta afinidad por el sitio de acción del complejo I (Liaw et al., 2010; Mangal et al., 2015).

Este bloqueo suprime la síntesis de ATP, generando una falla energética que la célula tumoral no logra compensar mediante rutas metabólicas alternativas, lo que desencadena desequilibrio metabólico, daño en el ADN y activación de la cascada apoptótica, confirmada por la activación de caspasas. Este mecanismo fue documentado para la laherradurina obtenida del extracto metanólico de hojas de *A. diversifolia* (Delgado-Waldo et al., 2024) y para la annopurpuricina A aislada de raíces de *A. Purpurea* (Hernández-Fuentes et al., 2023). La toxicidad genotóxica, manifestada como interferencia con enzimas de ADN topoisomerasa I y daño en el material genético tumoral, constituye asimismo un mecanismo compartido entre diversas acetogeninas presentes en los extractos etanólicos de múltiples partes de *A. muricata* (Suhail, Venkatachalam, et al., 2024).

3.2.2. Mecanismos específicos

Además de los mecanismos mencionados, se identificaron rutas de acción específicas de ciertos compuestos o extractos. Suhail, Venkatachalam, et al. (2024) describieron que el flavonol glucósido identificado en el extracto etanólico del fruto de *A. muricata* actúa como inhibidor de proteínas antiapoptóticas, interfiriendo con la fosoinositol 3-quinasa (PI3K), la topoisomerasa II y la proteína quinasa dependiente de cAMP (PKA), bloqueando vías de señalización que facilitan la supervivencia y replicación del ADN tumoral. Estos compuestos cumplen con las reglas de Lipinski (Lipinski et al., 1997), con absorción oral humana estimada del 96.2%, lo que los posiciona como candidatos para el desarrollo de nuevas terapias orales.

Foster et al. (2020) evidenciaron que el extracto de corteza de *A. muricata* en acetato de etilo y la annonacina aislada de este mismo extracto ejercen citotoxicidad sobre células de cáncer de próstata (DU-145) mediante una vía necrótica sin incremento de especies reactivas de oxígeno ni activación de marcadores apoptóticos convencionales, lo que amplía el espectro de mecanismos de acción más allá de la apoptosis y resalta la importancia del solvente de extracción en la

composición y actividad del extracto final. Dzhemileva et al. (2023) identificaron que las chatenaitrieninas acetogeninas sintetizadas estructuralmente análogas a las de *A. muricata* inducen la muerte celular mediante un mecanismo combinado de apoptosis, autofagia y daño directo al ADN. El bloqueo del sitio de unión de la proteína Bcl-2 por compuestos como la cis-anonacina, la motrilina y la escuamocina, identificados mediante estudios de acoplamiento molecular en el extracto etanólico de frutos de *A. squamosa* y *A. glabra*, representa un mecanismo específico que complementa los anteriores (Mokhtar et al., 2022).

Desde una perspectiva integradora, Correa et al. (2025) sistematizaron los mecanismos de acción de los metabolitos del género *Annona*, identificando que, además de la apoptosis mitocondrial y la inhibición del complejo I, los alcaloides isoquinolínicos presentes en varias especies actúan como inhibidores de la topoisomerasa tipo II, mientras que los terpenoides modulan la señalización del factor nuclear NF- κ B y la expresión de citocinas pro-inflamatorias vinculadas al microambiente tumoral. Este análisis ampliado de las dianas moleculares posiciona a la familia *Annonaceae* como una fuente de compuestos con mecanismos de acción multi-diana, lo que podría conferir ventajas frente a la resistencia farmacológica asociada a la inhibición de una única vía.

3.3. Selectividad citotóxica como ventaja terapéutica

Una de las características más relevantes de los compuestos bioactivos de la familia *Annonaceae* desde la perspectiva terapéutica es su selectividad citotóxica hacia células tumorales, con mínimo daño sobre tejidos sanos. Esta propiedad representa una ventaja potencial frente a la quimioterapia convencional, que frecuentemente afecta de forma indiscriminada a células en división rápida, independientemente de su naturaleza neoplásica.

Múltiples estudios incluidos en esta revisión reportaron índices de selectividad favorables. Guidoti et al. (2024) demostraron que las fracciones de *A. squamosa* resultaron menos tóxicas para células normales en comparación con la doxorubicina. Hernández-Fuentes et al. (2023) reportaron que el cisplatino fue 20 veces más tóxico para los linfocitos que la annopurpuricina A, evidenciando un perfil de seguridad superior para esta acetogenina. Abdallah et al. (2023) confirmaron que los extractos de *A. muricata*, a diferencia del cisplatino, no generaron daño significativo en hígado ni riñones, y ejercieron un efecto hepatoprotector al prevenir la invasión de células de carcinoma de Ehrlich. Dzhemileva et al. (2023) evidenciaron que las chatenaitrieninas presentaron mayor eficacia frente a células tumorales que frente a células sanas, con la chatenaitrienina-1 como el compuesto de mayor actividad a menores concentraciones.

La selectividad citotóxica de las acetogeninas se atribuye, en parte, a la sobreexpresión de la enzima NADH oxidasa en la membrana plasmática de células tumorales principales de estas moléculas, ausente o de baja actividad en células sanas (Morré & Morré, 2003; Zubaidi et al., 2023). Esta diferenciación bioquímica confiere a las acetogeninas una ventana terapéutica que, de ser caracterizada adecuadamente en estudios preclínicos y clínicos, podría sustentar su desarrollo como agentes oncológicos.

El hallazgo de que la annonacina puede inhibir la P-glucoproteína tumoral descrito en la sección 3.1.2 añade una dimensión adicional a la ventaja terapéutica de las acetogeninas: su potencial acción sobre células tumorales con MDR, que son refractarias a los fármacos quimioterapéuticos convencionales (Manoharan et al., 2024). La existencia simultánea de citotoxicidad selectiva y capacidad de revertir la resistencia farmacológica hace de las acetogeninas un grupo de compuestos de valor estratégico en el diseño de terapias para tumores resistentes, donde los tratamientos estándar no son efectivos.

3.4. Limitaciones del cuerpo de evidencia disponible

3.4.1. Ausencia de ensayos clínicos

La totalidad de los estudios revisados corresponde a investigaciones in vitro o in vivo en modelos animales. No se identificaron ensayos clínicos aleatorizados y controlados que evalúen la eficacia y seguridad de extractos o compuestos aislados de la familia *Annonaceae* en poblaciones oncológicas. Esta ausencia representa la limitación más crítica del campo, dado que los resultados en modelos celulares y animales no son directamente extrapolables a la práctica clínica, particularmente en lo que respecta a farmacocinética, biodisponibilidad, dosis terapéuticas y seguridad sistémica en humanos.

En este sentido, Isaali et al. (2024), en la primera revisión sistemática centrada exclusivamente en estudios con pacientes oncológicos, documentaron que la evidencia clínica disponible sobre *A. muricata* es escasa y de baja calidad metodológica. Los pocos estudios identificados en humanos son observacionales, con tamaños de muestra reducidos y sin grupos de comparación adecuados, lo que impide extraer conclusiones definitivas sobre eficacia o seguridad. Los autores señalan además que el uso generalizado de esta planta por parte de pacientes con cáncer en el Caribe y América Latina muchas veces sin comunicación con sus médicos genera riesgos potenciales de interacción con los tratamientos convencionales que no han sido adecuadamente caracterizados.

Un primer paso hacia la traslación clínica fue documentado por Hernández-Fuentes et al. (2023), quienes evaluaron in vitro el efecto modulador de la infusión de hojas de *A. muricata* sobre la citotoxicidad inducida por cuatro agentes quimioterapéuticos

estándar (5-fluorouracilo, carboplatino, epirubicina y vinblastina) en líneas celulares de cáncer de mama, colon y próstata. Los resultados indicaron que la infusión de hojas potenciaba el efecto citotóxico de la epirubicina y el carboplatino de forma sinérgica, mientras que no generaba efectos antagonistas con los demás fármacos evaluados. Aunque este estudio es *in vitro*, representa una aproximación metodológica que precede al diseño de protocolos clínicos, y sus hallazgos justifican la realización de estudios farmacológicos de combinación que permitan diseñar con base científica posibles regímenes de terapia complementaria.

3.4.2. Heterogeneidad metodológica

La comparación directa entre estudios se ve dificultada por la notable heterogeneidad en las metodologías empleadas: variabilidad en el solvente de extracción (acuoso, etanólico, metanólico, hidroetanólico, clorofórmico, hexánico, acetato de etilo), en la parte de la planta analizada (hojas, semillas, frutos, cáscara, corteza, raíces), en las líneas celulares utilizadas, en los parámetros de actividad reportados (IC₅₀, TGI, porcentaje de inhibición) y en las unidades de concentración empleadas (µg/mL, µM, mg/kg). Esta variabilidad impide establecer comparaciones robustas entre especies y entre compuestos.

3.4.3. Preocupaciones de seguridad: neurotoxicidad

Nkuimi et al. (2024) y Dzhemileva et al. (2023) señalan que la exposición prolongada a compuestos de la familia Annonaceae podría asociarse a efectos neurotóxicos. Este aspecto ha sido objeto de controversia científica, particularmente en relación con la annonacina de *A. muricata*, vinculada experimentalmente a modelos de parkinsonismo atípico en Guadalupe. Los estudios seminales de Champy et al. (2004) demostraron que la administración sistémica de annonacina indujo neurodegeneración nigroestriatal en ratas, mientras que Lannuzel et al. (2008) documentaron epidemiológica y experimentalmente su rol etiológico en el parkinsonismo atípico prevalente en el Caribe, atribuido al consumo de preparaciones de *A. muricata*. Estos hallazgos imponen la necesidad de evaluar sistemáticamente el perfil de neurotoxicidad de las acetogeninas antes de considerar su uso terapéutico prolongado en humanos. Sin embargo, la mayoría de los estudios revisados no evaluó sistemáticamente la toxicidad neurológica, lo que representa un vacío de información relevante para la seguridad del potencial uso terapéutico.

3.4.4. Otras limitaciones

Adicionalmente, se identificaron limitaciones relacionadas con la baja solubilidad y biodisponibilidad de las acetogeninas, la variabilidad en la composición fitoquímica dependiente de factores geográficos, estacionales y de procesamiento, y la escasa

caracterización de las interacciones farmacocinéticas con fármacos oncológicos convencionales.

3.5. Perspectivas de desarrollo farmacéutico

A pesar de las limitaciones mencionadas, los hallazgos revisados generan perspectivas de desarrollo farmacéutico concretas. La complejidad estructural y la alta potencia citotóxica de las acetogeninas, las posicionan como candidatas para el diseño de nuevos agentes oncológicos, tanto en formulaciones de fitofármacos como en el desarrollo de moléculas de síntesis basadas en su estructura.

En relación con la formulación farmacéutica, Perinbarajan et al. (2024) propusieron nanoestructuras de sílice mesoporosa conjugadas con extracto etanólico de hojas de *A. muricata*, que actúan como sistemas de liberación controlada. Las propiedades de la sílice mesoporosa alta área superficial, porosidad controlada y química de superficie modificable permiten cargar eficientemente el extracto hidrofóbico y proporcionar una liberación sostenida y regulada del fitoquímico en el medio tumoral, otorgando mayor estabilidad química al extracto y mejorando su biodisponibilidad frente a la administración del extracto libre. Este tipo de vehículo nanométrico supera la principal limitante biofarmacéutica de las acetogeninas: su escasa solubilidad en agua y su degradación rápida en el tracto gastrointestinal. Samaratunga & Katuwavila (2024) evidenciaron que el empleo de nanopartículas poliméricas combinadas con extractos de semilla y fruto de *A. muricata* mejora la entrega del fitoquímico, potencia la efectividad terapéutica y reduce la toxicidad sistémica al concentrar la liberación en el sitio tumoral mediante el efecto de permeabilidad y retención mejorada (EPR). Mokhtar et al. (2022) demostraron que la combinación de extractos etanólicos de fruto de *A. squamosa* con nanopartículas de plata biosintéticas incrementó significativamente la actividad citotóxica frente a cáncer de próstata y ovario en comparación con el extracto libre, lo que ilustra el valor añadido de la nanotecnología para potenciar extractos que por sí mismos ya exhiben actividad relevante.

La nanotecnología emerge, por tanto, como la estrategia de mayor potencial para superar las limitaciones de biodisponibilidad de las acetogeninas. Entre los sistemas con mayor aplicabilidad se encuentran las nanopartículas lipídicas sólidas, que combinan la biocompatibilidad de los lípidos con la capacidad de encapsular compuestos hidrofóbicos de manera eficiente (Mukherjee et al. 2009), y los sistemas nanométricos poliméricos y de sílice mesoporosa cuya eficacia en oncología ha sido documentada en revisiones sistemáticas recientes (Wicki et al. 2015). Asimismo, la identificación de compuestos que cumplen con los criterios de Lipinski (Lipinski et al., 1997) como el flavonol glucósido de *A. muricata*, con absorción oral estimada del 96.2% sugiere que es posible identificar o diseñar candidatos farmacológicos con perfiles farmacocinéticos adecuados para administración oral.

La evidencia sobre efectos sinérgicos entre diferentes clases de metabolitos acetogeninas, flavonoides, alcaloides y ácidos fenólicos plantea la posibilidad de desarrollar formulaciones de extractos estandarizados, que aprovechen la acción complementaria de múltiples compuestos bioactivos, en lugar de compuestos aislados individualmente.

La encapsulación de acetogeninas en sistemas de nanopartículas modificadas, constituye una de las estrategias más avanzadas descritas en la literatura reciente. Damrongrak et al. (2022) desarrollaron nanopartículas de poli glicerol adipato, conjugadas con ácido fólico y con trifenilfosfonio para dirigir extractos enriquecidos en acetogeninas de *A. muricata*, específicamente hacia células de cáncer de ovario, que sobre expresan el receptor de folato. Los resultados demostraron que la formulación modificada, incrementó significativamente la captación intracelular y la citotoxicidad frente a células SKOV-3 en comparación con el extracto libre, sin aumentar la toxicidad en células sanas. Esta estrategia de direccionamiento activo —que combina la especificidad del receptor de folato sobre expresado en tumores con la actividad intrínseca de las acetogeninas representa un modelo promisorio para superar simultáneamente las limitaciones de biodisponibilidad y selectividad.

En el contexto más amplio de la oncología basada en productos naturales, Kawish et al. (2024) revisaron sistemáticamente las plataformas de nano-entrega diseñadas para la coadministración de fitoquímicos y agentes quimioterapéuticos, identificando que la co-encapsulación en sistemas poliméricos, liposomales o de sílice mesoporosa permite explotar efectos sinérgicos entre compuestos de diferente polaridad y mecanismo de acción. Esta revisión posiciona las estrategias de terapia combinada basadas en fitoquímicos —como las acetogeninas de *Annonaceae*— con fármacos de referencia como candidatos de alto interés para el desarrollo de formulaciones oncológicas de nueva generación. Complementariamente, Manzari-Tavakoli et al. (2024) documentaron que la integración de compuestos naturales en sistemas nanoestructurados puede reducir las dosis efectivas de los agentes quimioterapéuticos y, por consiguiente, disminuir los efectos adversos sistémicos, lo que es especialmente relevante para poblaciones oncológicas con comorbilidades o intolerancia a las dosis convencionales.

3.6. Líneas de investigación recomendadas

Con base en el análisis de la evidencia disponible, se proponen las siguientes líneas de investigación prioritarias para avanzar hacia el desarrollo clínico de compuestos derivados de la familia *Annonaceae*:

- **Farmacología preclínica y mecanismos moleculares:** Se requieren estudios de farmacocinética y farmacodinámica en modelos animales que permitan establecer dosis terapéuticas, ventanas de seguridad y perfiles de

distribución tisular de los compuestos activos. La caracterización exhaustiva de las vías de señalización involucradas PI3K/AKT/mTOR, p53, NF- κ B, Bcl-2/Bax mediante técnicas de biología molecular como transcriptómica y proteómica permitirá identificar biomarcadores predictivos de respuesta y comprender la diversidad mecanística observada entre especies y extractos. La evidencia sobre efectos sinérgicos entre diferentes clases de metabolitos acetogeninas, flavonoides, alcaloides y ácidos fenólicos sustenta el enfoque multi-diana como ventaja terapéutica frente a la resistencia farmacológica (Efferth & Koch, 2010)

El avance hacia ensayos clínicos de fase I y II es prioritario, considerando que la tasa de fracaso en el desarrollo de fármacos oncológicos supera el 90%, frecuentemente por insuficiencia de datos preclínicos sólidos sobre seguridad y farmacocinética (Hutchinson & Kirk, 2011).

- **Toxicología y seguridad:** La evaluación sistemática del perfil de neurotoxicidad de acetogeninas aisladas y extractos complejos constituye una prioridad, dada la controversia existente sobre su potencial asociación con parkinsonismo atípico. Estudios de toxicidad subcrónica y crónica en modelos animales, con énfasis en el sistema nervioso central, hígado y riñones, son indispensables antes de considerar el avance hacia estudios en humanos. La determinación de índices de selectividad estandarizados entre líneas tumorales y células sanas, mediante protocolos homogéneos, facilitará la comparación objetiva entre compuestos y especies.
- **Formulación y tecnología farmacéutica:** El desarrollo de sistemas de liberación controlada incluyendo nanopartículas poliméricas, nanopartículas lipídicas sólidas, micelas y sistemas de sílice mesoporosa orientados a mejorar la solubilidad, estabilidad y biodisponibilidad de las acetogeninas representa una línea de investigación de alta pertinencia. La estandarización de extractos vegetales mediante técnicas analíticas como HPLC, LC-MS y HPTLC, con definición de compuestos marcadores y rangos de concentración, es fundamental para garantizar la reproducibilidad de los estudios y la calidad de eventuales formulaciones farmacéuticas (Heinrich et al., 2020). Adicionalmente, el estudio de interacciones entre los compuestos de *Annonaceae* y fármacos quimioterapéuticos convencionales podría identificar sinergias de utilidad en regímenes de terapia combinada. Co-formulación de acetogeninas con agentes quimioterapéuticos convencionales en sistemas de liberación conjunta tal como han comenzado a explorarse para fitoquímicos de otras familias (Kawish et al., 2024; Manzari-Tavakoli et al., 2024) representa una línea de investigación de alta traslacionalidad, dado que aprovecharía tanto el potencial citotóxico propio de las acetogeninas como su capacidad documentada para revertir la MDR mediada por P-gp (Manoharan et al., 2024). Los estudios de co-

encapsulación deberían incluir la evaluación sistemática de los perfiles de liberación in vitro, el índice de combinación (CI) según el método de Chou-Talalay, y la validación en modelos in vivo de tumores resistentes a quimioterapia.

4. Conclusiones

Los estudios revisados, aportan evidencia sobre el potencial de *Annona squamosa*, en el campo de la investigación anticancerígena, pues muestran que diferentes extractos de esta especie pueden intervenir en procesos celulares, logrando inhibir el crecimiento tumoral. *Annona muricata*, *Annona squamosa*, *Annona cherimola* y *Annona reticulata* constituyen las especies con mayor respaldo experimental en cuanto a actividad antineoplásica documentada. De estas, *A. muricata* exhibe el perfil más amplio, con actividad reportada frente a cáncer de mama, colorrectal, pulmonar, oral, hepático, prostático, leucémico y de osteosarcoma, mientras que *A. squamosa* destaca por la potencia de sus extractos de semilla, con valores de IC50 en el rango nanomolar frente a líneas de cáncer de cuello uterino y de ovario, comparables o superiores a los de fármacos quimioterapéuticos de referencia como la mitoxantrona y la doxorubicina.

Las acetogeninas anonáceas representan la clase de metabolitos secundarios de mayor potencia citotóxica dentro de la familia, con la semilla como la parte de la planta que concentra la mayor cantidad de estos compuestos en las especies estudiadas. No obstante, los flavonoides, alcaloides, lignamidas y polisacáridos presentes en hojas, corteza, frutos y raíces también contribuyen a la actividad antineoplásica observada, con frecuencia mediante efectos sinérgicos que superan la actividad de los compuestos aislados individualmente, lo que subraya la importancia de evaluar extractos complejos estandarizados y no únicamente fracciones puras.

Los mecanismos de acción identificados son multidiana y complementarios. El mecanismo central es la inhibición del complejo I mitocondrial (NADH-ubiquinona oxidorreductasa)(Joseph & Amala Dev, 2023), que suprime la síntesis de ATP e induce apoptosis por vía intrínseca con activación de caspasa-3, caspasa-9 y modulación de la relación Bax/Bcl-2. A este se suman la detención del ciclo celular en fases S y G1, la toxicidad genotóxica mediante interferencia con topoisomerasa I, la inhibición de rutas de supervivencia tumoral como PI3K/PKA y la inducción de autofagia. La diversidad mecanística observada entre extractos de distintas partes de la planta y distintos solventes refuerza la hipótesis de que la actividad antineoplásica de esta familia no depende de un único compuesto ni de una única diana molecular. La selectividad citotóxica hacia células tumorales, con mínimo

daño sobre tejidos sanos, constituye la ventaja terapéutica más relevante de los compuestos de *Annonaceae* en comparación con la quimioterapia convencional. Múltiples estudios evidenciaron índices de selectividad favorables frente a cisplatino y doxorrubicina, con preservación de la función hepática, renal y hematológica en modelos in vivo. De particular interés terapéutico es la capacidad documentada de la annonacina para inhibir la P-glucoproteína (P-gp/ABCB1), lo que confiere a las acetogeninas un potencial adicional como agentes sensibilizadores en tumores con resistencia a múltiples fármacos, uno de los principales obstáculos de la oncología clínica actual.

En síntesis, la familia *Annonaceae* representa una fuente de compuestos bioactivos con fundamento científico para el desarrollo de nuevos agentes oncológicos, cuyo avance hacia la aplicación clínica requiere el diseño de estudios preclínicos estandarizados con evaluación sistemática de toxicidad neurológica, el desarrollo de formulaciones nanoestructuradas para mejorar el perfil farmacocinético de las acetogeninas, y la implementación de ensayos clínicos de fase I y II que permitan establecer la seguridad, tolerabilidad y eficacia de estas preparaciones en pacientes oncológicos.

5. Agradecimientos

Agradezco profundamente a Dios, por guiar cada paso de este proceso, por darme la fuerza para no rendirme en los momentos difíciles y por permitirme culminar esta etapa tan importante de mi vida.

Así mismo, agradezco a mis padres, quienes han sido mi mayor inspiración y el impulso constante detrás de cada uno de mis sueños. Gracias por su amor, sus sacrificios, su confianza y su compañía incondicional, pues siempre me motivaron incluso cuando yo misma dudaba; todo lo logrado también les pertenece a ustedes.

De la misma manera, agradezco a mi hermana gemela Melannie, por estar a mi lado en cada momento, por escucharme, apoyarme, aconsejarme y recordarme siempre que podía continuar, su compañía hizo este camino mucho más llevadero.

Igualmente, a mis abuelos Cereida y Efraín, por apoyarme de todas las maneras posibles a lo largo de este camino. Gracias por cada oración antes de mis parciales, por cada palabra de ánimo y por ese corazón tan noble que siempre ha estado para mí sin importar las circunstancias, por ser ese refugio de tranquilidad y amor en mi vida.

Finalmente, a mi perrita Lupe, mi compañera de estudio, quien siempre me acompañó durante las noches de escritura, desvelo y esfuerzo, brindándome calma y compañía en cada etapa de este trabajo.

Gracias a todos los que, de una u otra manera estuvieron para mí; su apoyo ha sido una bendición en mi vida.

6. Declaración del uso de inteligencia artificial

Los autores declaran que no han usado herramientas de inteligencia artificial (IA) en la creación de este artículo

7. Conflicto de intereses

Los autores declaran que no tienen conflicto de intereses

8. Referencias bibliográficas

1. Abdallah, R. H., Al-Attar, A. sayed R., Shehata, Y. M., Abdel-Fattah, D. M., Atta, R. M., Fantoukh, O. I., & Mustafa, A. M. (2024). Comprehensive Chemical Profiling and Mechanistic Insight into Anticancer Activity of *Annona muricata* Leaves Extract. *Pharmaceuticals*, 17(5), 614. <https://doi.org/10.3390/ph17050614>
2. Abdallah, R. H., Al-Saleem, M. S. M., Abdel-Mageed, W. M., Al-Attar, A. S. R., Shehata, Y. M., Abdel-Fattah, D. M., & Atta, R. M. (2023). LCMS/MS Phytochemical Profiling, Molecular, Pathological, and Immune-Histochemical Studies on the Anticancer Properties of *Annona muricata*. *Molecules*, 28(15), 5744. <https://doi.org/10.3390/molecules28155744>
3. Alaqeel, N. K., Almalki, W. H., Binothman, N., Aljadani, M., Al-Dhuayan, I. S., Alnamshan, M. M., Almulhim, J., Alqosaibi, A. I., Ajmal, M. R., Alammari, D. M., & Tarique, M. (2023). The inhibitory and anticancer properties of *Annona squamosa* L. seed extracts. *Brazilian Journal of Biology = Revista Brasileira de Biologia*, 82. <https://doi.org/10.1590/1519-6984.268250>
4. Altaee, M. F., Younis, R. W., & Kamona, Z. K. (2020). ACTIVITY OF *Annona Squamosa* PEELS EXTRACTS AGAINST TWO PATHOGENIC BACTERIA AND TWO BLOOD CANCER CELL LINES. *IRAQI JOURNAL OF AGRICULTURAL SCIENCES*, 51(6), 496–1503. <https://doi.org/10.36103/IJAS.V51I6.1177>

5. Amala Dev, A. R., & Joseph, S. M. (2021). Anticancer potential of Annona genus: A detailed review. *Journal of the Indian Chemical Society*, 98(12), 100231. <https://doi.org/10.1016/J.JICS.2021.100231>
6. Ao, H., Lu, L., Li, M., Han, M., Guo, Y., & Wang, X. (2022). Enhanced Solubility and Antitumor Activity of Annona Squamosa Seed Oil via Nanoparticles Stabilized with TPGS: Preparation and In Vitro and In Vivo Evaluation. *Pharmaceutics* 2022, Vol. 14, Page 1232, 14(6), 1232. <https://doi.org/10.3390/PHARMACEUTICS14061232>
7. Balkrishna, A., Dabhade, N. R., Singh, A., & Arya, V. (2023). Anticancer activities of three Annona species: a proportional review. *Journal of Cancer Research and Clinical Oncology* 2022 149:9, 149(9), 6693–6702. <https://doi.org/10.1007/S00432-022-04306-5>
8. Behl, S., Inbanathan, A., Sundaram, M. K., & Hussain, A. (2022). Plants of the genus Annona: Source of potential anti-cancer therapeutics. *Functional Foods and Nutraceuticals in Metabolic and Non-Communicable Diseases*, 741–753. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-819815-5.00015-X>
9. Brown, J. S., Amend, S. R., Austin, R. H., Gatenby, R. A., Hammarlund, E. U., & Pienta, K. J. (2023). Updating the Definition of Cancer. *Molecular Cancer Research*, 21(11), 1142. <https://doi.org/10.1158/1541-7786.MCR-23-0411>
10. Champy, P., Höglinger, G. U., Féger, J., Gleye, C., Hocquemiller, R., Laurens, A., Guérineau, V., Laprévote, O., Medja, F., Lombès, A., Michel, P. P., Lannuzel, A., Hirsch, E. C., & Ruberg, M. (2004). Annonacin, a lipophilic inhibitor of mitochondrial complex I, induces nigral and striatal neurodegeneration in rats: possible relevance for atypical parkinsonism in Guadeloupe. *Journal of Neurochemistry*, 88(1), 63–69. <https://doi.org/10.1046/J.1471-4159.2003.02138.X>
11. Corrêa, P. L. C., Martínez-Vázquez, M., De-la-Cruz-Chacón, I., Mimi, C. O., & Ferreira, G. (2025a). Anticancer activity of Annona species: a systematic review. *Phytochemistry Reviews* 2025 25:3, 25(3), 2545–2582. <https://doi.org/10.1007/S11101-025-10205-7>
12. Corrêa, P. L. C., Martínez-Vázquez, M., De-la-Cruz-Chacón, I., Mimi, C. O., & Ferreira, G. (2025b). Anticancer activity of Annona species: a systematic review. *Phytochemistry Reviews* 2025 25:3, 25(3), 2545–2582. <https://doi.org/10.1007/S11101-025-10205-7>
13. D'Amelio, M., Sheng, M., & Cecconi, F. (2012). Caspase-3 in the central nervous system: Beyond apoptosis. *Trends in Neurosciences*, 35(11), 700–709. <https://doi.org/10.1016/j.tins.2012.06.004>
14. Damrongrak, K., Kloysawat, K., Bunsupa, S., Sakchasri, K., Wongrakpanich, A., Taresco, V., Cuzzucoli Crucitti, V., Garnett, M. C., & Suksiriworapong, J. (2022). Delivery of acetogenin-enriched Annona muricata Linn leaf extract by folic acid-conjugated and triphenylphosphonium-conjugated poly(glycerol adipate) nanoparticles to enhance toxicity against ovarian cancer cells. *International Journal of Pharmaceutics*, 618, 121636. <https://doi.org/10.1016/J.IJPHARM.2022.121636>

15. Delgado-Waldo, I., Dokudovskaya, S., Loissell-Baltazar, Y. A., Pérez-Arteaga, E., Coronel-Hernández, J., Martínez-Vázquez, M., Pérez-Yépez, E. A., Lopez-Saavedra, A., Jacobo-Herrera, N., & Pérez Plasencia, C. (2024). Laherradurin Inhibits Colorectal Cancer Cell Growth by Induction of Mitochondrial Dysfunction and Autophagy Induction. *Cells*, 13(19), 1649. <https://doi.org/10.3390/CELLS13191649/S1>
16. Dzhemileva, L. U., Tuktarova, R. A., Dzhemilev, U. M., & D'yakonov, V. A. (2023). Natural Acetogenins, Chatenaytrienins-1, -2, -3 and -4, Mitochondrial Potential Uncouplers and Autophagy Inducers—Promising Anticancer Agents. *Antioxidants*, 12(8), 1528. <https://doi.org/10.3390/antiox12081528>
17. Efferth, T., & Koch, E. (2010). Complex Interactions between Phytochemicals. The Multi-Target Therapeutic Concept of Phytotherapy. *Current Drug Targets*, 12(1), 122–132. <https://doi.org/10.2174/138945011793591626>
18. Elmore, S. (2007). Apoptosis: A Review of Programmed Cell Death. *Toxicologic Pathology*, 35(4), 495–516. <https://doi.org/10.1080/01926230701320337;WGROU:STRING:PUBLICAT ION>
19. Fallon Adido, H. E., Silva Chagas, C. K., Ferreira, G. G., Carmo Bastos, M. L., & Dolabela, M. F. (2023). In silico studies on cytotoxicity and antitumoral activity of acetogenins from *Annona muricata* L. *Frontiers in Chemistry*, 11, 1316779. <https://doi.org/10.3389/FCHEM.2023.1316779/TEXT>
20. Faulds, D., Balfour, J. A., Chrisp, P., & Langtry, H. D. (2012). Mitoxantrone. *Drugs* 1991 41:3, 41(3), 400–449. <https://doi.org/10.2165/00003495-199141030-00007>
21. Foster, K., Oyenihi, O., Rademan, S., Erhabor, J., Matsabisa, M., Barker, J., Langat, M. K., Kendal-Smith, A., Asemota, H., & Delgoda, R. (2020). Selective cytotoxic and anti-metastatic activity in DU-145 prostate cancer cells induced by *Annona muricata* L. bark extract and phytochemical, annonacin. *BMC Complementary Medicine and Therapies* 20:1, 20(1), 375-. <https://doi.org/10.1186/s12906-020-03130-z>
22. Ghorbanzadeh, V., ALJAF, K. A. H., Wasman, H. M., & Dariushnejad, H. (2024). Crocin inhibit the metastasis of MDA-MB-231 cell line by suppressing epithelial to mesenchymal transition through WNT/ β -catenin signalling pathway. *Annals of Medicine and Surgery*, 86(3), 1401. <https://doi.org/10.1097/ms9.0000000000001691>
23. *Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries - Bray - 2024 - CA: A Cancer Journal for Clinicians - Wiley Online Library*. (n.d.). Retrieved April 13, 2026, from <https://acsjournals.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.3322/caac.21834>
24. Guidoti, D. G. G., Teixeira Guidoti, D., Lopes Romero, A., Tasca Gois Ruiz, A. L., Foglio, M. A., Carvalho, J. E. DE, & Rocha, C. L. D. M. S. C. DA. (2024). AANTIPROLIFERATIVE ACTIVITY OF ANNONA SQUAMOSA L. FRACTIONS ON HUMAN TUMOR CELL LINES. *Revista de Biologia*

- Neotropical / Journal of Neotropical Biology*, 21(1), 17–28.
<https://doi.org/10.5216/RBN.V21I1.74755>
25. Ha, N. T. T., Oanh, N. T. T., Thao, V. M., Giap, T. H., Thu, V. K., Park, S. J., Ban, N. K., Hang, N. T. M., & Nhiem, N. X. (2025). Lignanamides and other constituents from the seeds of *Annona squamosa* L. and their cytotoxic activity. *Natural Product Communications*, 20(12).
<https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/1934578X251403961>
 26. Han, J. M., Song, H. Y., Kim, K. Il, Park, W. Y., Park, S. H., Byun, E. B., & Byun, E. H. (2023). Polysaccharides from *Annona muricata* leaves protect against cisplatin-induced cytotoxicity in macrophages by alleviating mitochondrial dysfunction. *Molecular Medicine Reports*, 27(1), 1–8.
<https://doi.org/10.3892/mmr.2022.12903>
 27. Hanahan, D. (2022). Hallmarks of Cancer: New Dimensions. *Cancer Discovery*, 12(1), 31–46. <https://doi.org/10.1158/2159-8290.CD-21-1059>
 28. Hanahan, D., & Weinberg, R. A. (2011a). Hallmarks of Cancer: The Next Generation. *Cell*, 144(5), 646–674.
<https://doi.org/10.1016/J.CELL.2011.02.013>
 29. Hanahan, D., & Weinberg, R. A. (2011b). Hallmarks of Cancer: The Next Generation. *Cell*, 144(5), 646–674.
<https://doi.org/10.1016/J.CELL.2011.02.013>
 30. Heinrich, M., Appendino, G., Efferth, T., Fürst, R., Izzo, A. A., Kayser, O., Pezzuto, J. M., & Viljoen, A. (2020). Best practice in research – Overcoming common challenges in phytopharmacological research. *Journal of Ethnopharmacology*, 246, 112230.
<https://doi.org/10.1016/J.JEP.2019.112230>
 31. Herrmann, G. K., & Yin, Y. W. (2023). The Role of Poly(ADP-ribose) Polymerase 1 in Nuclear and Mitochondrial Base Excision Repair. *Biomolecules* 2023, Vol. 13, Page 1195, 13(8), 1195.
<https://doi.org/10.3390/BIOM13081195>
 32. Hernández-Fuentes, G. A., Delgado-Enciso, I., Enríquez-Maldonado, I. G., Delgado-Machuca, J. J., Zaizar-Fregoso, S. A., Hernandez-Rangel, A. E., Garcia-Casillas, A. C., Guzman-Esquivel, J., Rodriguez-Sanchez, I. P., Martinez-Fierro, M. L., Delgado-Enciso, J., Garza-Veloz, I., Delgado-Machuca, M., & Parra-Delgado, H. (2023). Antitumor Effects of Annonopurpuricin A, an Acetogenin from the Roots of *Annona purpurea*. *Revista Brasileira de Farmacognosia* 2023 34:1, 34(1), 111–121.
<https://doi.org/10.1007/S43450-023-00467-7>
 33. Hutchinson, L., & Kirk, R. (2011). High drug attrition rates - Where are we going wrong? *Nature Reviews Clinical Oncology*, 8(4), 189–190.
<https://doi.org/10.1038/NRCLINONC.2011.34;SUBJMETA>
 34. Iacopetta, D., Fazio, A., La Torre, C., Barbarossa, A., Ceramella, J., Francomano, F., Saturnino, C., El-Kashef, H., Alcaro, S., & Sinicropi, M. S. (2022). *Annona cherimola* Mill. Leaf Extracts Affect Melanoma Cells Growth and Progression. *Foods* 2022, Vol. 11, Page 2420, 11(16), 2420.
<https://doi.org/10.3390/FOODS11162420>

35. Ilango, S., Sahoo, D. K., Paital, B., Kathirvel, K., Gabriel, J. I., Subramaniam, K., Jayachandran, P., Dash, R. K., Hati, A. K., Behera, T. R., Mishra, P., & Nirmaladevi, R. (2022). A Review on *Annona muricata* and Its Anticancer Activity. *Cancers* 2022, Vol. 14, Page 4539, 14(18), 4539. <https://doi.org/10.3390/CANCERS14184539>
36. Isaali, M. T. A., Jamil, N., & Ahmad, K. (2024). Effect of *Annona muricata* (Soursop) on Patients with Cancer: A Systematic Review. *Malaysian Journal of Pharmacy*, 2(10), 3–11. <https://doi.org/10.52494/MALJPHARMV10202>
37. Jacobo-Herrera, N., Pérez-Plasencia, C., Castro-Torres, V. A., Martínez-Vázquez, M., González-Esquinca, A. R., & Zentella-Dehesa, A. (2019). Selective Acetogenins and Their Potential as Anticancer Agents. *Frontiers in Pharmacology*, 10, 783. <https://doi.org/10.3389/FPHAR.2019.00783>
38. Joseph, S. M., & Amala Dev, A. R. (2023). Annonaceae: Tropical Medicinal Plants with Potential Anticancer Acetogenins and Alkaloids. *Bioprospecting of Tropical Medicinal Plants*, 565–587. https://doi.org/10.1007/978-3-031-28780-0_22/FIGURES/3
39. Kabbo, T. B. B., Dash, P. R., Anika, A. J., Timon, N. T., Nowrin, T., Bashar, S. B., & Rana, M. S. (2025). Evaluation of Antioxidant and Cytotoxic Potentials against the EAC Cell Line of Aqueous Extract of *Annona reticulata* Linn. Leaves. *Biomedical and Pharmacology Journal*, 18(3), 2375–2393. <https://doi.org/10.13005/BPJ/3263>
40. Kawish, S. M., Sharma, S., Gupta, P., Ahmad, F. J., Iqbal, M., Alshabrmi, F. M., Anwer, M. K., Fathi-karkan, S., Rahdar, A., & Aboudzadeh, M. A. (2024). Nanoparticle-Based Drug Delivery Platform for Simultaneous Administration of Phytochemicals and Chemotherapeutics: Emerging Trends in Cancer Management. *Particle and Particle Systems Characterization*, 41(12). <https://doi.org/10.1002/PPSC.202400049>
41. Kazman, A., Harnett, B. S. M., Hanrahan, J. E., Traditional, J. R., Al Kazman, B. S. M., Harnett, J. E., & Hanrahan, J. R. (2022). Traditional Uses, Phytochemistry and Pharmacological Activities of Annonaceae. *Molecules* 2022, Vol. 27, Page 3462, 27(11), 3462. <https://doi.org/10.3390/MOLECULES27113462>
42. Kessler, P. J. A. (1993). Annonaceae. *Flowering Plants · Dicotyledons*, 93–129. https://doi.org/10.1007/978-3-662-02899-5_9
43. Kuete, V., Mbaveng, A. T., Nono, E. C. N., Simo, C. C., Zeino, M., Nkengfack, A. E., & Efferth, T. (2016). Cytotoxicity of seven naturally occurring phenolic compounds towards multi-factorial drug-resistant cancer cells. *Phytomedicine*, 23(8), 856–863. <https://doi.org/10.1016/J.PHYMED.2016.04.007>
44. Lannuzel, A., Ruberg, M., & Michel, P. P. (2008). Atypical parkinsonism in the Caribbean island of Guadeloupe: etiological role of the mitochondrial complex I inhibitor annonacin. *Movement Disorders : Official Journal of the Movement Disorder Society*, 23(15), 2122–2128. <https://doi.org/10.1002/MDS.22300>

45. Liaw, C. C., Wu, T. Y., Chang, F. R., & Wu, Y. C. (2010). Historic Perspectives on Annonaceous Acetogenins from the Chemical Bench to Preclinical Trials. *Planta Medica*, 76(13), 1390–1404. <https://doi.org/10.1055/S-0030-1250006>
46. Lipinski, C. A., Lombardo, F., Dominy, B. W., & Feeney, P. J. (1997). Experimental and computational approaches to estimate solubility and permeability in drug discovery and development settings. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 23(1–3), 3–25. [https://doi.org/10.1016/S0169-409X\(96\)00423-1](https://doi.org/10.1016/S0169-409X(96)00423-1)
47. López, M. D. R. H., Solcís, J. C., Ríos, I. C. A., Ramírez, L. B., & Santerre, A. (2023). Selective cytotoxic effect of *Annona muricata* L. in HCC1954 (HER2+) breast cancer cells[Efecto citotóxico selectivo de *Annona muricata* L. en células HCC1954 (HER2+) de cáncer de mama]. *Boletín Latinoamericano y Del Caribe de Plantas Medicinales y Aromaticas*, 22(5), 689–699. <https://doi.org/10.37360/blacpma.23.22.5.50>
48. Macuer-Guzmán, J., Giovagnoli-Vicuña, C., Bernal, G., Lobos-González, L., de la Fuente-Ortega, E., Araya-Castillo, M., & Ibáñez, C. (2023). *Annona cherimola* Seed Extracts Trigger an Early Apoptosis Response and Selective Anticlonogenic Activity against the Human Gastric Carcinoma Cell Line SNU-1. *Molecules*, 28(19), 6906. <https://doi.org/10.3390/molecules28196906>
49. Matthews, H. K., Bertoli, C., & de Bruin, R. A. M. (2021). Cell cycle control in cancer. *Nature Reviews Molecular Cell Biology* 2021 23:1, 23(1), 74–88. <https://doi.org/10.1038/s41580-021-00404-3>
50. Mangal, M., Khan, M. I., & Agarwal, S. M. (2015). Acetogenins as Potential Anticancer Agents. *Anti-Cancer Agents in Medicinal Chemistry*, 16(2), 138–159. <https://doi.org/10.2174/1871520615666150629101827>
51. Manoharan, J. P., Palanisamy, H., & Vidyalakshmi, S. (2024). Overcoming multi drug resistance mediated by ABC transporters by a novel acetogenin-annonacin from *Annona muricata* L. *Journal of Ethnopharmacology*, 322, 117598. <https://doi.org/10.1016/J.JEP.2023.117598>
52. Manzari-Tavakoli, A., Babajani, A., Tavakoli, M. M., Safaeinejad, F., & Jafari, A. (2024). Integrating natural compounds and nanoparticle-based drug delivery systems: A novel strategy for enhanced efficacy and selectivity in cancer therapy. *Cancer Medicine*, 13(5). <https://doi.org/10.1002/CAM4.7010>
53. Mary, S. J., Veeravarmal, V., Thankappan, P., Angelin, D., Franklin, R., & Girish, K. L. (2023). Evaluation of the cytotoxic, anti-proliferative, anti-metastatic and pro-apoptotic effect of aqueous leaf extract of *Annona muricata* on oral tongue squamous cell carcinoma cell line (SCC-15): An in vitro study. *Journal of Oral and Maxillofacial Pathology : JOMFP*, 27(3), 469–475. https://doi.org/10.4103/jomfp.jomfp_299_23
54. Mayor, P. N. A., Bautista-Flores, A., & Arellano, A. A. L. (2022). Cytotoxic effect of hydroalcoholic extract of *Annona muricata* against a human cell line of gastric adenocarcinoma. *Vitae*, 29(1). <https://doi.org/10.17533/UDEA.VITAE.V29N1A348194>
55. Mexicana, A. F., México Loraine, A. C., Mendoza-Espinoza, S. ;, & Alberto, J. (2010). Las plantas medicinales en la lucha contra el cáncer, relevancia para

- México. *Revista Mexicana de Ciencias Farmacéuticas*, 41(4), 18–27. <https://www.redalyc.org/articulo.oa?id=57916060003>
56. Mokhtar, F. A., Selim, N. M., Elhawary, S. S., Abd El Hadi, S. R., Hetta, M. H., Albalawi, M. A., Shati, A. A., Alfaifi, M. Y., Elbehairi, S. E. I., Fahmy, L. I., & Ibrahim, R. M. (2022). Green Biosynthesis of Silver Nanoparticles Using *Annona glabra* and *Annona squamosa* Extracts with Antimicrobial, Anticancer, Apoptosis Potentials, Assisted by In Silico Modeling, and Metabolic Profiling. *Pharmaceuticals*, 15(11), 1354. <https://doi.org/10.3390/PH15111354/S1>
 57. Morré, D. J., & Morré, D. M. (2003). Cell surface NADH oxidases (ECTO-NOX proteins) with roles in cancer, cellular time-keeping, growth, aging and neurodegenerative diseases. *Free Radical Research*, 37(8), 795–808. <https://doi.org/10.1080/1071576031000083107>
 58. Mukherjee, S., Ray, S., & Thakur, R. S. (2009). Solid lipid nanoparticles: a modern formulation approach in drug delivery system. *Indian Journal of Pharmaceutical Sciences*, 71(4), 349–358. <https://doi.org/10.4103/0250-474X.57282>
 59. Mutakin, M., Fauziati, R., Fadhillah, F. N., Zuhrotun, A., Amalia, R., & Hadisaputri, Y. E. (2022). Pharmacological Activities of Soursop (*Annona muricata* Lin.). *Molecules* 2022, Vol. 27, Page 1201, 27(4), 1201. <https://doi.org/10.3390/MOLECULES27041201>
 60. Newman, D. J., & Cragg, G. M. (2020). Natural Products as Sources of New Drugs over the Nearly Four Decades from 01/1981 to 09/2019. *Journal of Natural Products*, 83(3), 770–803. <https://doi.org/10.1021/ACS.JNATPROD.9B01285>
 61. Nguedia, M. Y., Rebe, R. N., Bakam, B. Y., Njamen, D., Mendimi, J. M. N., & Zingue, S. (2025). Anticancer Potential of Ethanolic Extract of *Xylopia aethiopica* (Dunal) A. Rich (Annonaceae) Dried Fruits on Breast Adenocarcinoma: In Vitro and In Vivo Evidences. *Environmental Toxicology*, 40(2), 245–263. <https://doi.org/10.1002/TOX.24428>
 62. Nkuimi, O. B. K., Silihe, K. K., Tabi, Y. O., Ngo Pambe, J. C., Njamen, D., & Zingue, S. (2024). *Duguetia confinis* Engl. & Diels (Annonaceae) inhibitory and cytotoxic effects on breast adenocarcinoma growth both in vitro and in vivo. *Heliyon*, 10(3). <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2024.e24410>
 63. Obregón-La Rosa, A. J., Alfaro-Cruz, S., Obregón-La Rosa, A. J., & Alfaro-Cruz, S. (2024). Propiedades farmacológicas de *Annona muricata* como terapia alternativa en el tratamiento del cáncer: revisión sistemática. *Uniciencia*, 38(1), 533–550. <https://doi.org/10.15359/RU.38-1.29>
 64. Padmanabhan, P., & Paliyath, G. (2016). Annonaceous Fruits. *Encyclopedia of Food and Health*, 169–173. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-384947-2.00031-3>
 65. (PDF) *Fitoquímicos y farmacología de Annona reticulata L.: Una revisión*. (n.d.). Retrieved April 18, 2026, from https://www.researchgate.net/publication/371855868_Anonna_reticulata_L_phytoconstituents_and_pharmacology_A_review

66. Perinbarajan, G. K., Sinclair, B. J., Mossa, A. T., Ohja, N., & Jeelani, P. G. (2024). Silica/Annona muricata nano-hybrid: Synthesis and anticancer activity against breast cancer. *Heliyon*, 10(3), e25048. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2024.e25048>
67. Pieme, A. A., Kumar, G. G., Dongmo, S. S., Moukette, M. M., Boyoum, F. F., Ngogang, 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* 2014 14:1, 14(1), 516-. <https://doi.org/10.1186/1472-6882-14-516>
68. Reisenauer, R., Lenický, M., Dianová, L., Halo, M., Slanina, T., Tirpák, F., Roychoudhury, S., Stawarz, R., Schneir, E. R., & Massányi, P. (2025). Acta fytotechnica et zootechnica - online. 1335-258X, 28(3). <https://doi.org/10.15414/afz.2025.28.03.264-273>
69. Religioni, U., Barrios-Rodríguez, R., Requena, P., Borowska, M., & Ostrowski, J. (2025). Enhancing Therapy Adherence: Impact on Clinical Outcomes, Healthcare Costs, and Patient Quality of Life. *Medicina* 2025, Vol. 61, Page 153, 61(1), 153. <https://doi.org/10.3390/MEDICINA61010153>
70. S, S., P, A., R, V., V, R., & S, S. K. (2023). Phytochemical Screening and Profiling of Secondary Metabolites of Annona Muricata Bark. *Journal of Advanced Zoology*, 44(4), 329–339. <https://doi.org/10.17762/JAZ.V44I4.1685>
71. Samaratunga, S., & Katuwavila, N. P. (2024). Evaluation of the Anticancer Properties of the Phytochemicals Present in Annona muricata. *Ceylon Journal of Science*, 53(4), 585–597. <https://doi.org/10.4038/cjs.v53i4.8317>
72. Septaningsih, D. A., Suparto, I. H., Achmadi, S. S., Heryanto, R., & Rafi, M. (2024). Untargeted metabolomics using UHPLC-Q-Orbitrap HRMS for identifying cytotoxic compounds on MCF-7 breast cancer cells from Annona muricata Linn leaf extracts as potential anticancer agents. *Phytochemical Analysis*, 35(6), 1418–1427. <https://doi.org/10.1002/PCA.3373>; WEBSITE: WEBSITE: ANALYTICAL SCIENCES JOURNALS; WGROU: STRING: PUBLICATION
73. Shagirtha, K., Divya, M., Srinivasan, M. K., Alamelu, S., Venkatesan, K. B., Sivaprakasam, M., Panneerselvam, C., Alshehri, M. A., Alshuraym, L. A., & Sayed, S. (2025). IN VITRO ANTI-INFLAMMATORY, ANTICANCER AND ANTIMICROBIAL ACTIVITY OF ANNONA RETICULATA PEEL AND PULP EXTRACTS – A COMPARATIVE STUDY. *Pakistan Journal of Botany*, 57(3), 1033–1040. [https://doi.org/10.30848/PJB2025-3\(26\)](https://doi.org/10.30848/PJB2025-3(26))
74. Shehata, M. G., Abu-Serie, M. M., Abd El-Aziz, N. M., & El-Sohaimy, S. A. (2021). Nutritional, phytochemical, and in vitro anticancer potential of sugar apple (Annona squamosa) fruits. *Scientific Reports* 2021 11:1, 11(1), 6224-. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-85772-8>
75. Silihe, K. K., Mbou, W. D., Ngo Pambe, J. C., Kenmogne, L. V., Maptouom, L. F., Kemegne Sipping, M. T., Zingue, S., & Njamen, D. (2023). Comparative anticancer effects of Annona muricata Linn (Annonaceae) leaves and fruits on DMBA-induced breast cancer in female rats. *BMC Complementary*

- Medicine and Therapies* 2023 23:1, 23(1), 234-.
<https://doi.org/10.1186/s12906-023-04073-x>
76. Suhail, P., Venkatachalam, V. V., Balasubramanian, T., & Christapher, P. V. (2024). A Review on the in vitro Anticancer Potentials of Acetogenins from *Annona muricata* Linn. a Potential Inducer of Bax-Bak and Caspase-3 Related Pathways. *Indian Journal of Pharmaceutical Education and Research*, 58(3s), s693–s703. <https://doi.org/10.5530/ijper.58.3s.73>
 77. Suhail, P., Venkatachalam Venkatachalam, V., Joseph, S., Murali, R., Babu, A., & Renganathan, L. (2024). *In vitro* Anticancer Potential and Molecular Modelling Study of Flavanol Glucoside from *Graviola* (*Annona muricata*) Fruit: A Potential Inhibitor of Antiapoptotic Proteins. <https://doi.org/10.33263/LIANBS134.167>
 78. Supriya Jadhav, W. R. D. , S. K. L. , U. A. S. , Jadhav, S., D., W. R., L., S. K., & S., U. A. (2026). A Comprehensive Review on Phytochemistry and Pharmacological Potential of *Annona reticulata*. *International Journal of Pharmaceutical Sciences*, 03(12), 896. <https://doi.org/10.5281/zenodo.18207385>
 79. V, R., Chacko, A. M., Abdulla, N., Annamalai, M., & Kandi, V. (2024). Medication Adherence in Cancer Patients: A Comprehensive Review. *Cureus*, 16(1), e52721. <https://doi.org/10.7759/CUREUS.52721>
 80. Vasan, N., Baselga, J., & Hyman, D. M. (2019). A view on drug resistance in cancer. *Nature*, 575(7782), 299–309. <https://doi.org/10.1038/S41586-019-1730-1>;SUBJMETA
 81. Venkatesh Naik, A., Sellappan, K., Naik, A. V., & Sellappan, K. (2020). Assessment of Genotoxic potential of Annonacin and *Annona muricata* L. extracts on human breast cancer (MCF-7) cells. *Advances in Traditional Medicine* 2020 21:4, 21(4), 779–789. <https://doi.org/10.1007/s13596-020-00517-8>
 82. Welsh, J. E. (2013). Animal Models for Studying Prevention and Treatment of Breast Cancer. *Animal Models for the Study of Human Disease*, 997–1018. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-415894-8.00040-3>
 83. Wicki, A., Witzigmann, D., Balasubramanian, V., & Huwyler, J. (2015). Nanomedicine in cancer therapy: Challenges, opportunities, and clinical applications. *Journal of Controlled Release*, 200, 138–157. <https://doi.org/10.1016/J.JCONREL.2014.12.030>
 84. Yagnik, D., Neergheen, V., Grant, C., & Shah, A. J. (2025). *Annona muricata* *Graviola* Induces Apoptosis in Two Osteosarcoma Cell Lines and Downregulates the Cytokines IL-6 and TGFβ1 Which Are Implicated in Tumour Growth and Metastasis. *Integrative Cancer Therapies*, 24. <https://doi.org/10.1177/15347354251360338>;SUBPAGE:STRING:FULL
 85. Yassin, S., Elsohafy, S. M., El-Hawiet, A., Abdel-Kader, M. S., Ghareeb, D. A., Darwish, F. A., & Amer, M. E. (2025). Comparative phytochemical and pharmacological analysis of two cultivars of *Annona squamosa* L. cultivated in Egypt. *Npj Science of Food* 2025 9:1, 9(1), 8-. <https://doi.org/10.1038/s41538-024-00368-6>

86. Younes, M., Ammoury, C., Haykal, T., Nasr, L., Sarkis, R., & Rizk, S. (2020). The selective anti-proliferative and pro-apoptotic effect of A. cherimola on MDA-MB-231 breast cancer cell line. *BMC Complementary Medicine and Therapies* 20:1, 20(1), 343-. <https://doi.org/10.1186/s12906-020-03120-1>
87. Zafar, A., Khatoon, S., Khan, M. J., Abu, J., & Naeem, A. (2025). Advancements and limitations in traditional anti-cancer therapies: a comprehensive review of surgery, chemotherapy, radiation therapy, and hormonal therapy. *Discover Oncology* 2025 16:1, 16(1), 607-. <https://doi.org/10.1007/S12672-025-02198-8>
88. Zubaidi, S. N., Mohd Nani, H., Ahmad Kamal, M. S., Abdul Qayyum, T., Maarof, S., Afzan, A., Mohmad Misnan, N., Hamezah, H. S., Baharum, S. N., & Mediani, A. (2023). *Annona muricata*: Comprehensive Review on the Ethnomedicinal, Phytochemistry, and Pharmacological Aspects Focusing on Antidiabetic Properties. *Life* 2023, Vol. 13, Page 353, 13(2), 353. <https://doi.org/10.3390/life13020353>