

BIOPROSPECÇÃO DE COMPOSTOS COM ATIVIDADE ANTICANCERÍGENA NO GÊNERO *Annona* L.

PATRICIA LUCIANA CARRIEL CORRÊA

Tese apresentada ao Instituto de
Biociências, Câmpus de
Botucatu, UNESP, para
obtenção do título de Doutor no
Programa de Pós-Graduação em
Biologia Vegetal.



UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA
"JÚLIO DE MESQUITA FILHO"
Câmpus de Botucatu



UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA

“Júlio de Mesquita Filho”

INSTITUTO DE BIOCIÊNCIAS DE BOTUCATU

**BIOPROSPECÇÃO DE COMPOSTOS COM ATIVIDADE
ANTICANCERÍGENA NO GÊNERO *Annona* L.**

PATRICIA LUCIANA CARRIEL CORRÊA

ORIENTAÇÃO: PROFESSORA DOUTORA GISELA FERREIRA

CO-ORIENTAÇÃO: DOUTOR MARIANO MARTÍNEZ VÁZQUEZ

Tese apresentada ao Instituto de
Biociências, Câmpus de
Botucatu, UNESP, para
obtenção do título de Doutor no
Programa de Pós-Graduação em
Biologia Vegetal.

BOTUCATU - SP

- 2024 -

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA SEÇÃO TÉC. AQUIS. TRATAMENTO DA INFORM.
DIVISÃO TÉCNICA DE BIBLIOTECA E DOCUMENTAÇÃO - CÂMPUS DE BOTUCATU - UNESP
BIBLIOTECÁRIA RESPONSÁVEL: MARIA CAROLINA A. CRUZ E SANTOS-CRB 8/10188

Corrêa, Patricia Luciana Carriel.
Bioprospecção de compostos com atividade anticancerígena no
gênero *Annona L.* / Patricia Luciana Carriel Corrêa. - Botucatu, 2024

Tese (doutorado) - Universidade Estadual Paulista (UNESP),
Instituto de Biociências, Botucatu
Orientador: Gisela Ferreira
Coorientador: Mariano Martínez Vázquez
Capes: 20303009

1. Anatomia vegetal. 2. Anonacea. 3. Câncer. 4. Citotoxicidade.

Palavras-chave: Órgãos vegetais; *Annonaceae*; Câncer;
Citotoxicidade.

ATA DA DEFESA PÚBLICA DA TESE DE DOUTORADO DE PATRÍCIA LUCIANA CARRIEL CORRÊA, DISCENTE DO PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS BIOLÓGICAS (BOTÂNICA), DO INSTITUTO DE BIOCIÊNCIAS - CÂMPUS DE BOTUCATU.

Aos 27 dias do mês de março do ano de 2024, às 14:00 horas, no(a) Sala da Pós-graduação (Central de aulas II - IBB - UNESP Botucatu), realizou-se a defesa de TESE DE DOUTORADO de PATRÍCIA LUCIANA CARRIEL CORRÊA, intitulada **Bioprospecção de compostos com atividade anticancerígena no gênero *Annona* L.**. A Comissão Examinadora foi constituída pelos seguintes membros: Prof.^a Dr.^a GISELA FERREIRA (Orientador(a) - Participação Presencial) do(a) Biodiversidade e Bioestatística / Instituto de Biociências de Botucatu UNESP, Prof. Dr. IVÁN DE LA CRUZ CHACÓN (Participação Virtual) do(a) Laboratorio de Fisiología Y Química Vegetal / Instituto de Ciencias Biológicas, Universidad de Ciencias y Artes de Chiapas - UNICACH - México, Prof.^a Dr.^a MAGALI RIBEIRO DA SILVA (Participação Presencial) do(a) Ciência Florestal Solos e Ambiente / Faculdade de Ciências Agrônomicas de Botucatu, Prof. Dr. EURICO EDUARDO PINTO DE LEMOS (Participação Virtual) do(a) Agronomia / Universidade Federal de Alagoas - UFAL, Prof.^a Dr.^a CARMEN SILVIA FERNANDES BOARO (Participação Presencial) do(a) Biodiversidade e Bioestatística / Instituto de Biociências - Unesp - Campus de Botucatu. Após a exposição pela doutoranda e arguição pelos membros da Comissão Examinadora que participaram do ato, de forma presencial e/ou virtual, a discente recebeu o conceito final: APROVADA. Nada mais havendo, foi lavrada a presente ata, que após lida e aprovada, foi assinada pelo(a) Presidente(a) da Comissão Examinadora.

Prof.^a Dr.^a GISELA FERREIRA



AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente a Deus, por me guiar pelos caminhos que me fizeram chegar até aqui.

A Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior - CAPES, pela concessão da bolsa de estudos, bem como ao Programa Institucional de Internacionalização CAPES–PrInt, pela oportunidade da consolidação de redes de pesquisa internacionais juntamente com a Universidad Nacional Autónoma de México – UNAM.

Ao Instituto de Biociências da UNESP - Botucatu e ao Departamento de Biodiversidade e Bioestatística, pela disponibilização de sua infraestrutura para a realização deste projeto.

À Profa Dra Gisela Ferreira, pela orientação, amizade, carinho, compreensão, confiança, dedicação na realização do presente trabalho e por ser minha inspiração pessoal e profissional.

Ao Dr Mariano Martínez Vázquez, pela co-orientação, disponibilidade, apoio e dedicação na realização do presente trabalho.

À Dra Graciela Flores-Rosete, por sua disponibilidade e auxílio especial na análise dos resultados.

Ao Prof Dr Iván de la Cruz Chacón, por todo conhecimento transmitido com muita dedicação e entusiasmo.

À toda equipe do Departamento de Biodiversidade e Bioestatística – IBB – Unesp de Botucatu e da Universidad Nacional Autónoma de México – UNAM envolvida na realização do trabalho, em especial, à Carolina Ovíde Mimi, Noemi Silva Jiménez e Lidia Díaz Sánchez.

Aos meus queridos pais, Luiz Roberto Martinson Corrêa e Sandra Maria Carriel Corrêa, ao meu filho Ícaro Corrêa Molina, à minha irmã Natalia Fernanda Carriel Corrêa, e a toda minha família e amigos, por todo apoio e encorajamento, por estarem sempre ao meu lado, acreditando e dando suporte para a realização dos meus sonhos.

Meus sinceros agradecimentos.

SUMÁRIO

RESUMO	9
ABSTRACT	10
1. INTRODUÇÃO.....	11
2. CAPÍTULO I: Atividade anticancerígena de espécies de <i>Annona</i> : uma revisão sistemática	13
2.1 RESUMO	13
2.2 ABSTRACT	13
2.3 INTRODUÇÃO	14
2.4 MATERIAL E MÉTODOS	15
2.4.1 Estratégia de pesquisa	16
2.4.2 Critérios de inclusão e exclusão	16
2.4.3 Extração de dados	16
2.5 RESULTADOS E DISCUSSÃO	17
2.5.1 Folhas	39
2.5.2 Caules	45
2.5.3 Raízes	48
2.5.4 Frutos	50
2.5.5 Sementes	52

2.7 CONCLUSÃO	55
2.8 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	55
3. CAPÍTULO II: Quimiodiversidade de órgãos vegetais de espécies de <i>Annona</i> e atividade anticancerígena contra câncer de próstata (PC-3).....	87
3.1 RESUMO	87
3.2 ABSTRACT	88
3.3 INTRODUÇÃO	90
3.4 MATERIAL E MÉTODOS	93
3.4.1 Material vegetal	93
3.4.2 Obtenção de extratos de acetato de etila e metanol	94
3.4.3 Ensaio de citotoxicidade	95
3.4.4 Perfil dos extratos e identificação de compostos presentes nos extratos mais citotóxicos	96
3.4.5 Análises de componentes principais e agrupamento	97
3.5 RESULTADOS	97
3.5.1 Atividade citotóxica <i>in vitro</i> contra células PC-3.....	97
3.5.2 Perfil e identificação dos compostos presentes nos extratos mais citotóxicos	100
3.5.3 Quimiodiversidade dos órgãos das diferentes espécies de <i>Annona</i> ...	108
3.6 DISCUSSÃO	115

3.7 CONCLUSÃO	121
3.8 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	122
4. CONCLUSÃO DA TESE.....	140
5. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	140

RESUMO: O gênero *Annona* pertence à família Annonaceae que representa uma das famílias botânicas de Angiospermas mais antigas que existem, com cerca de 128 gêneros e 2.106 espécies, muitas das quais têm sido estudadas pela produção de compostos do metabolismo especializado, como alcaloides, acetogeninas e terpenos. Estes compostos, produzidos nos diversos órgãos vegetais, são de elevado interesse pois possuem atividades biológicas contra bactérias, fungos, e até mesmo células cancerígenas. O câncer é uma das principais causas de mortes no mundo e necessita de alternativas para combatê-lo. Uma vez que os compostos são biossintetizados de maneira específica nos órgãos vegetais, o estudo da quimiodiversidade dos órgãos de diferentes espécies do gênero *Annona* representa importante ferramenta na busca por compostos que apresentem atividade biológica, dentre as quais atividade citotóxica, o que poderá auxiliar na produção de fármacos anticancerígenos. Sendo assim, o presente trabalho teve como objetivo geral explorar a quimiodiversidade de espécies do gênero *Annona* com foco no potencial citotóxico contra células cancerígenas, visando a bioprospecção de compostos bioativos. Neste contexto, a tese está organizada em dois capítulos; o primeiro consta de revisão sistemática, afim de selecionar trabalhos que identificaram compostos presentes em órgãos vegetais de espécies de *Annona* com o objetivo de analisar se há relações entre a quimiodiversidade dos diferentes órgãos e a atividade anticancerígena de espécies de *Annona*; o segundo tem como objetivo geral avaliar se há quimiodiversidade em órgãos de espécies de *Annona* capaz de provocar variações na atividade citotóxica contra células cancerígenas, em especial contra câncer de próstata (PC-3). No primeiro capítulo, foi observado na revisão sistemática que as variações na quimiodiversidade dos órgãos vegetais de espécies de *Annona* resultam em diferentes citotoxicidades contra as diversas linhagens de células cancerígenas. No segundo capítulo, verificou-se que diferenças na composição química dos órgãos das diferentes espécies de *Annona* resultaram em variações na citotoxicidade contra PC-3. O extrato de acetato de etila de sementes de *A. emarginata* apresentou maior citotoxicidade contra células de câncer de próstata (PC-3) em relação aos demais extratos estudados, sendo o primeiro relato de atividade anticancerígena de *A. emarginata*. Tal citotoxicidade pode estar relacionada à presença de compostos no extrato de acetato de etila de sementes de *A. emarginata* que não foram detectados nas sementes das demais espécies estudadas, demonstrando diferenças na quimiodiversidade de um mesmo órgão em espécies do mesmo gênero.

Palavras-chave: Annonaceae, citotoxicidade, órgãos vegetais, câncer.

ABSTRACT: The genus *Annona* belongs to the Annonaceae family, which represents one of the oldest botanical families of Angiosperms that exist, with around 128 genera and 2,106 species, many of which have been studied for the production of specialized metabolic compounds, such as alkaloids, acetogenins and terpenes. These compounds, produced in various plant organs, are of great interest as they have biological activities against bacteria, fungi, and even cancer cells. Cancer is one of the main causes of death in the world and requires alternatives to combat it. Since the compounds are biosynthesized in a specific way in plant organs, the study of the chemodiversity of the organs of different species of the genus *Annona* represents an important tool in the search for compounds that present biological activity, including cytotoxic activity, which could assist in the production of anticancer drugs. Therefore, the present work had the general objective of exploring the chemodiversity of species of the genus *Annona* with a focus on the cytotoxic potential against cancer cells, aiming at bioprospecting for bioactive compounds. In this context, the thesis is organized into two chapters; the first consists of a systematic review, in order to select works that identified compounds present in plant organs of *Annona* species with the aim of analyzing whether there are relationships between the chemodiversity of different organs and the anticancer activity of *Annona* species; the second has the general objective of evaluating whether there is chemodiversity in organs of *Annona* species capable of causing variations in cytotoxic activity against cancer cells, especially against prostate cancer (PC-3). In the first chapter, it was observed in the systematic review that variations in the chemodiversity of plant organs of *Annona* species result in different cytotoxicities against different cancer cell lines. In the second chapter, it was found that differences in the chemical composition of the organs of different *Annona* species resulted in variations in cytotoxicity against PC-3. The ethyl acetate extract from *A. emarginata* seeds showed greater cytotoxicity against prostate cancer cells (PC-3) in relation to the other extracts studied, being the first report of anticancer activity of *A. emarginata*. Such cytotoxicity may be related to the presence of compounds in the ethyl acetate extract of *A. emarginata* seeds that were not detected in the seeds of the other species studied, demonstrating differences in the chemodiversity of the same organ in species of the same genus.

Keywords: Annonaceae, cytotoxicity, plant organs, cancer.

1. INTRODUÇÃO

A família Annonaceae possui cerca de 128 gêneros e 2.106 espécies, sendo o gênero *Annona* um dos maiores da família, composto por aproximadamente 166 espécies (WFO, 2024).

As espécies de *Annona* apresentam diversas propriedades biológicas, como antioxidante (Silva et al., 2018), antimicrobiana (Lage et al., 2014), anti-inflamatória (Foong et al., 2012) e anticancerígena (Nakano et al., 2013). Tais propriedades biológicas se devem a presença de compostos produzidos pelo metabolismo especializado das plantas nos diversos órgãos vegetais (Leite et al., 2020). Os compostos são biossintetizados de forma específica, de acordo com sua função de adaptação e defesa (Wink, 2010, Hartmann, 2007), como alcaloides antifúngicos nas raízes, (De-la-Cruz-Chacón et al., 2011), terpenos de defesa contra herbivoria nas folhas (Singh e Sharma, 2015) e acetogeninas que protegem as sementes contra insetos e patógenos (Hernández et al., 2015, De-la-Cruz-Chacón et al., 2012).

A atividade anticancerígena do gênero *Annona* tem sido amplamente estudada, utilizando extratos e compostos isolados de várias espécies (Nakano et al., 2013) contra diversas linhagens de células cancerígenas, como PC-3 (câncer de próstata), MCF-7 (câncer de mama) e HT-29 (câncer de cólon) (Costa et al., 2013).

Os alcaloides (Yun et al., 2021), acetogeninas (Jacobo-Herrera, et al., 2019), terpenos (Greay e Hammer, 2015), flavonoides (Kopustinskiene et al., 2020), cumarinas (Thakur et al., 2015), ciclopeptídeos (Zhang et al., 2021) e saponinas (Man et al., 2010) são compostos que apresentam mecanismos de ação contra células cancerígenas como paralização do ciclo celular, apoptose e autofagia (Yun et al., 2021; Jacobo-Herrera, et al., 2019; Greay e Hammer, 2015; Kopustinskiene et al., 2020; Thakur et al., 2015; Zhang et al., 2021; Man et al., 2010). Tais compostos já foram relatados em espécies de *Annona* (Rabelo et al., 2021⁽¹⁾, Chiu et al., 2003, Cascaes et al., 2022, Vega et al., 2007, Sosa-Rueda et al., 2022, Fuel et al., 2021, Peña et al., 2022), podendo fazer parte do potencial anticancerígeno de seus extratos.

O câncer é um grave problema de saúde pública, sendo uma das principais causas de mortes no mundo (Thun et al., 2010, Santos et al., 2023). Os cânceres de próstata, mama, pulmão e cólon estão entre os mais recorrentes (Thun et al., 2010). O câncer de próstata é o mais comum em homens e por ser uma doença altamente prevalente, tem sido alvo de

pesquisas utilizando vários modelos, dentre eles as linhagens celulares, onde uma das mais utilizadas são as células PC-3 (Tai et al., 2011).

Neste contexto, o objetivo geral do presente trabalho é explorar a quimiodiversidade de espécies do gênero *Annona* com foco no potencial citotóxico contra células cancerígenas, visando a bioprospecção de compostos bioativos. Para atender tal objetivo, o presente trabalho foi dividido em dois capítulos, onde o primeiro consiste em uma revisão sistemática, afim de analisar se há relações entre a quimiodiversidade dos diferentes órgãos e a atividade anticancerígena de espécies de *Annona*; e o segundo tem como objetivo geral avaliar se há quimiodiversidade em órgãos de espécies de *Annona* capaz de provocar variações na atividade citotóxica contra células cancerígenas, em especial contra câncer de próstata (PC-3).

2. CAPÍTULO I: Atividade anticancerígena de espécies de *Annona*: uma revisão sistemática

2.1 RESUMO: O gênero *Annona*, que pertence à família Annonaceae, possui diversas atividades biológicas, dentre as quais atividade anticancerígena. O câncer é uma das maiores causas de mortes no mundo, demandando investigação de novas alternativas para combatê-lo. A presente revisão sistemática tem como objetivo observar se há relações entre a quimiodiversidade dos diferentes órgãos vegetais do gênero *Annona* e sua atividade anticancerígena. Foi realizada uma busca sistemática nos bancos de dados Scopus, PubMed e Web of Science, utilizando os termos de pesquisa: “*Annona*” AND “antitumor OR anticancer OR cytotoxic OR antitumoral OR cancer”. Foram estabelecidos critérios de inclusão e exclusão, onde foram incluídos na presente revisão estudos que mencionaram quais compostos estavam presentes nos extratos de espécies de *Annona* que apresentaram ação contra células cancerígenas. De 166 espécies do gênero *Annona*, apenas 29 tiveram seus extratos ou compostos estudados em relação à sua atividade anticancerígena, sugerindo que ainda existe muito a ser explorado. Os órgãos vegetais mais estudados são folhas e sementes, sendo as acetogeninas extraídas de sementes, os compostos mais testados isoladamente contra células cancerígenas, indicando grande interesse em seu potencial citotóxico. A presença de compostos com atividade anticancerígena comprovada como alcaloides, acetogeninas, terpenos, flavonoides, cumarinas, ciclopeptídeos e saponinas variou de acordo com os diversos órgãos vegetais. Sendo assim, foi possível concluir que a quimiodiversidade dos órgãos vegetais das diferentes espécies de *Annona* atua de maneira diferente contra as células cancerígenas.

Palavras-chave: Annonaceae, quimiodiversidade, câncer

2.2 ABSTRACT: The genus *Annona*, which belongs to the Annonaceae family, has several biological activities, including anticancer activity. Cancer is one of the biggest causes of death in the world, requiring investigation of new alternatives to combat it. The present systematic review aims to observe whether there are relationships between the chemodiversity of different plant organs of the genus *Annona* and their anticancer activity. A systematic search was carried out in the Scopus, PubMed and Web of Science databases,

using the search terms: “*Annona*” AND “antitumor OR anticancer OR cytotoxic OR antitumor OR cancer”. Inclusion and exclusion criteria were established, where studies that mentioned which compounds were present in extracts of *Annona* species that showed action against cancer cells were included in the present review. Of 166 species of the *Annona* genus, only 29 have had their extracts or compounds studied in relation to their anticancer activity, suggesting that there is still much to be explored. The most studied plant organs are leaves and seeds, with acetogenins extracted from seeds being the compounds most tested in isolation against cancer cells, indicating great interest in their cytotoxic potential. The presence of compounds with proven anticancer activity such as alkaloids, acetogenins, terpenes, flavonoids, coumarins, cyclopeptides and saponins varied according to the different plant organs. Therefore, it was possible to conclude that the chemodiversity of plant organs from different *Annona* species acts differently against cancer cells.

Keywords: Annonaceae, chemodiversity, cancer

2.3 INTRODUÇÃO

A família Annonaceae, que faz parte da ordem Magnoliales, possui cerca de 128 gêneros e 2.106 espécies, representando uma das famílias de angiospermas mais primitivas. Possui importância evolutiva, ecológica e econômica, estando distribuída nas áreas tropicais da América, África e Ásia. O gênero *Annona* é um dos maiores gêneros da família Annonaceae, possuindo aproximadamente 166 espécies (Chatrou, 1999; WFO, 2024).

As espécies de *Annona* apresentam diversas atividades biológicas, como antimicrobiana (Lage et al., 2014), inseticida (Krinski et al., 2014), antioxidante (Silva et al., 2018), anti-inflamatória (Foong et al., 2012), anticancerígena (Nakano et al., 2013), despertando o interesse para que sua composição química fosse alvo de pesquisas científicas (Leite et al., 2020).

A atividade anticancerígena do gênero *Annona* é uma das propriedades biológicas amplamente investigada, tendo sido relatada contra diversas linhagens de células tumorais, tais como MCF-7 (mama), OVCAR-3 (ovário), NCI-H460 (pulmão), PC-3 (próstata), HT-29 (cólon), U-251 (cérebro) K-562 (leucemia) e 786-0 (rim) (Volobuff et al., 2019).

O câncer é a terceira principal causa de morte em todo o mundo, e estima-se que até 2030 haverá cerca de 26 milhões de novos casos e 17 milhões de mortes por ano. Os cânceres de próstata, mama, pulmão e cólon estão entre os mais comuns em todo o mundo (Thun et al., 2010).

Alcaloides (Yun et al., 2021), acetogeninas (Jacobo-Herrera, et al., 2019), terpenos (Greay e Hammer, 2015), flavonoides (Kopustinskiene et al., 2020), cumarinas (Thakur et al., 2015), ciclopeptídeos (Zhang et al., 2021) e saponinas (Man et al., 2010) são compostos que apresentam mecanismos de ação contra células cancerígenas, como parada do ciclo celular, apoptose e autofagia (Yun et al., 2021; Jacobo-Herrera, et al., 2019; Greay e Hammer, 2015; Kopustinskiene et al., 2020; Thakur et al., 2015; Zhang et al., 2021; Man et al., 2010). No gênero *Annona* já foi relatada a presença de tais compostos, onde alcaloides (Rabelo et al., 2021⁽¹⁾), acetogeninas (Chiu et al., 2003), terpenos (Cascaes et al., 2022) flavonoides (Vega et al., 2007) e ciclopeptídeos (Sosa-Rueda et al., 2022) foram testados isoladamente, comprovando seu potencial citotóxico.

A biossíntese de compostos é específica de cada órgão vegetal, estando relacionada as suas funções na planta, de defesa e adaptação ao ambiente (Wink, 2010, Hartmann, 2007), como por exemplo os terpenos nas folhas, com intuito de repelir herbívoros (Singh e Sharma, 2015), alcaloides nas raízes como defesa à fungos fitopatogênicos (De-la-Cruz-Chacón et al., 2011) e acetogeninas nas sementes para proteção contra insetos e patógenos (Hernández et al., 2015, De-la-Cruz-Chacón et al., 2012).

Frente a importância de se encontrar novos tratamentos para o combate ao câncer, aos diversos relatos de atividade anticancerígena do gênero *Annona* e a especificidade na biossíntese de compostos de acordo com os órgãos vegetais, a presente revisão sistemática tem como objetivo observar se há relações entre a quimiodiversidade dos diferentes órgãos vegetais e a atividade anticancerígena de espécies de *Annona*, fornecendo informações que possam direcionar novas pesquisas, incentivando o uso de fontes vegetais menos exploradas.

2.4 MATERIAL E MÉTODOS

Foi utilizada uma estratégia de pesquisa em bancos de dados, onde os artigos encontrados foram submetidos a critérios de inclusão e exclusão; dados foram extraídos dos

artigos incluídos na presente revisão, de acordo com o objetivo do trabalho (adaptado de Chan et al. 2020, Kazman et al., 2020, Cascaes et al., 2021).

2.4.1 Estratégia de pesquisa

Uma busca sistemática foi realizada através dos bancos de dados Scopus, PubMed e Web of Science. Foram pesquisados artigos publicados até 2023 (último acesso em 13 de Dezembro de 2023), usando os termos de pesquisa: “*Annona*” AND “antitumor OR anticancer OR cytotoxic OR antitumoral OR cancer”, que resultou em 801 artigos em Scopus, 404 artigos em PubMed e 389 artigos em Web of Science. Após a busca inicial, os artigos foram filtrados para excluir estudos duplicados, revisões, estudos que não envolviam espécies de *Annona*, que não realizaram teste *in vitro* contra células cancerígenas e artigos não acessíveis.

2.4.2 Critérios de inclusão e exclusão

Foram incluídos na revisão estudos que mencionaram quais compostos estavam presentes nos extratos de espécies de *Annona* que apresentaram ação contra células cancerígenas.

Foram excluídos estudos que não mencionavam quais compostos estavam presentes nos extratos de espécies de *Annona* testados contra células cancerígenas.

2.4.3 Extração de dados

Os dados extraídos dos estudos incluíram espécie de *Annona*, órgão vegetal utilizado para extração, composto presente no extrato testado contra células cancerígenas, composto isolado testado contra células cancerígenas, linha de célula cancerígena testada, autor e ano de publicação.

2.5 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Conforme apresentado na Figura 1, um total de 1.594 resumos foram identificados na busca inicial. Após triagem de títulos e resumos e remoção de artigos duplicados, artigos que não envolviam espécie de *Annona*, que não realizaram teste *in vitro* contra células cancerígenas, revisões e artigos não acessíveis, 263 artigos foram selecionados quanto à relevância para o objetivo da revisão.

Dos 263 artigos identificados, foram excluídos 91 trabalhos por não relatarem os compostos presentes nos extratos testados contra células cancerígenas. Sendo assim, um total de 172 artigos foram incluídos nesta revisão (Figura 1).

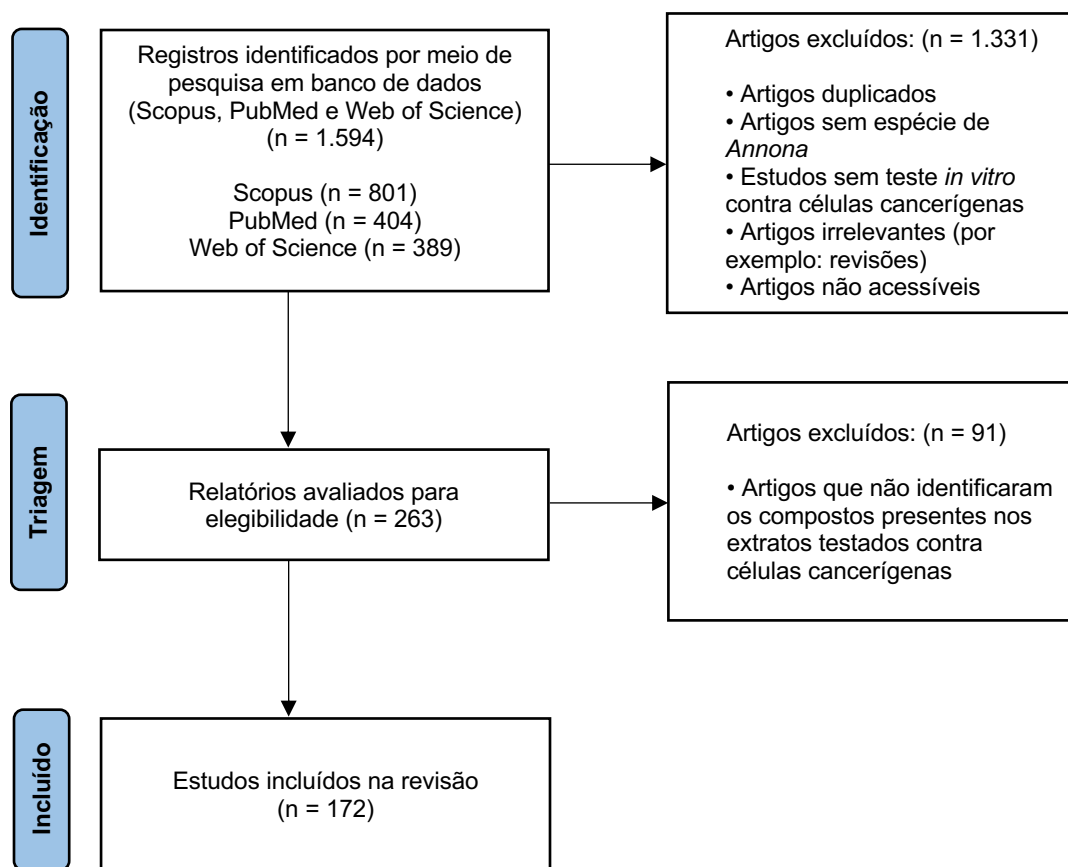


Figura 1: Fluxograma PRISMA para revisões sistemáticas (Page et al., 2020)

Foram encontrados artigos com 29 espécies do gênero *Annona* (Figura 2), sendo *A. muricata* a espécie mais estudada, estando presente em 29,06 % dos artigos, seguida por *A. squamosa*, presente em 18,02% dos artigos (Figura 2).

Os órgãos vegetais mais estudados foram folhas (45,3% dos artigos) e sementes (33,1% dos artigos), seguidos por caules (11%), frutos (12,7%) e raízes (4%) (Figura 3). Não foram encontrados trabalhos com flores, sendo uma lacuna em relação aos órgãos vegetais de *Annona* e sua atividade anticancerígena.

Foram identificados compostos que possuem mecanismos de ação contra células cancerígenas (Yun et al., 2021; Jacobo-Herrera, et al., 2019; Greay e Hammer, 2015; Kopustinskiene et al., 2020; Thakur et al., 2015; Zhang et al., 2021; Man et al., 2010), em *Annona*, como alcaloides, acetogeninas, terpenos, flavonoides, cumarinas, ciclopeptídeos e saponinas (Tabela 1). O composto mais encontrado em estudos com caules, raízes, frutos e sementes foram as acetogeninas, e em folhas os flavonoides (Figura 4). Acetogeninas, alcaloides e flavonoides foram identificados em todos os órgãos estudados. Terpenos não foram relatados apenas nas raízes. Saponinas foram encontradas em folhas, frutos e sementes, enquanto ciclopeptídeos foram identificados apenas em sementes (Figura 4).

Dos 172 artigos, 46,5% testaram apenas extratos gerais (majoritariamente etanólicos), 48,8% testaram apenas compostos isolados e 4,6% testaram extratos gerais e compostos isolados.

Dos trabalhos que testaram compostos isoladamente, 72,8% utilizaram acetogeninas isoladas (Figura 5A), das quais 52,2% foram extraídas de sementes (Figura 5B), sugerindo grande interesse por seu potencial anticancerígeno. Os alcaloides e terpenos representam, separadamente, apenas 6,5% dos compostos estudados de forma isolada, representando uma lacuna a ser explorada (Figura 5A).

Apesar da identificação de determinados compostos nos extratos vegetais, não significa que existam apenas esses compostos nos órgãos de onde foram extraídos, nem mesmo no próprio extrato, uma vez que diferentes solvente extratores e técnicas de detecção selecionam compostos distintos.

Os solventes extraem compostos de acordo com sua polaridade (Katritzky et al., 2004), portanto, os compostos que estarão presentes no extrato dependem do solvente utilizado. Já em relação às técnicas de detecção, elas são específicas para determinado

composto, porém não exclui a possibilidade de haver outros compostos no mesmo extrato, como por exemplo o reagente Kedde que é específico para determinar a presença de acetogeninas (Lima et al., 2012⁽²⁾), assim como o teste de Salkowski para detecção de terpenos e de Dragendorff para alcaloides (Verma et al., 2020).

Sendo assim, não é possível afirmar que apenas os compostos citados nos artigos desta revisão sejam os responsáveis pela atividade anticancerígena dos extratos testados, mas sim, a sinergia de todos os compostos presentes, mesmo que não identificados.

Tabela 1: Compostos identificados nos extratos dos órgãos vegetais de espécies de *Annona* testadas contra linhagens de células cancerígenas

Espécie	Órgão vegetal	Compostos presentes nos extratos testados contra células cancerígenas	Células cancerígenas	Compostos isolados testados contra células cancerígenas	Células cancerígenas	Autores
<i>A. cacans</i>	Fruto	- Acetogenina: anoreticuina-9-ona - Flavonoides: quercetina-3-O-b-glicosídeo-6-O-arhamnosídeo e kaempferol-3-O-b-glicosídeo	Cérebro (U-251), mama (MCF-7), ovário (NCI/ADR-RES e OVCAR-3), pulmão (NCI-H460), próstata (PC-3), cólon (HT-29) e leucemia (K-562) e rim (786-0)	- Acetogenina: anoreticuina-9-ona	Cérebro (U-251), mama (MCF-7), ovário (NCI/ADR-RES e OVCAR-3), pulmão (NCI-H460), próstata (PC-3), cólon (HT-29) e leucemia (K-562) e rim (786-0)	Volobuff et al., 2019
<i>A. cherimola</i>	Fruto e semente	- Polifenóis - Flavonoides - Taninos	Linfoma (CRL-1596)	-	-	Al-Shaya et al., 2020
<i>A. cherimola</i>	Folha	- Terpenos: terpenoleno e germacrene D (majoritários)	Leucemia (Mono-Mac-1 e KG-1)	-	-	Ammoury et al., 2019
<i>A. cherimola</i>	Semente	- Fenilpropanóides: ácido 3-O-cafeoil-5-O-malonilquínico - Flavonoides: procianidina B1, procianidina B2, quercetina-3-O- α -L-ramnopiranosil-(1 $\rightarrow$ 6)- β -D-galactopiranosídeo e rutina - Terpenos: salanin, lineariifolianoide A, trichagmalin D e ácido dulcioico - Acetogeninas: anohexocina, anopentocina A, (2,4-cis)-isoanonacina e anocatalina - Glicosídeo: difilina - Saponina: filiasparoside C	Cólon (T84, HCT-15, SW-480)	-	-	Fuel et al., 2021

<i>A. cherimola</i>	Semente	- Acetogeninas	Cólon (CaLo)	-	-	García-Aguirre et al., 2008
<i>A. cherimola</i>	Folha	-	-	- Acetogeninas: molvizarina, cherimolina-1, motrilina, anonacina e anonisina	Ovário (IGROV-1) e útero (HeLa)	Gutiérrez et al., 2020
<i>A. cherimola</i>	Semente	- Fitoesteróis: Beta-Sitosterol e Beta-stigmasterol (majoritários)	Leucemia (KG-1, Mono-Mac-1) e linfoma (U-937)	-	-	Haykal et al., 2019
<i>A. cherimola</i>	Folha	- Flavonoides: astragalina e catequina - Ácidos graxos - Terpenos - Fenóis - Ácidos cinâmicos	Leucemia (KG-1 e Mono-Mac-1)	-	-	Haykal et al., 2021
<i>A. cherimola</i>	Folha	- Compostos fenólicos - Flavonoides	Pele (A-2058 e Sk-Mel-28)	-	-	Iacopetta et al., 2022
<i>A. cherimola</i>	Semente	-	-	- Acetogeninas: annomolina e annocherimolina	Pulmão (A-549), mama (MCF-7), cólon (HT-29), rim (A-498), próstata (PC-3) e pâncreas (MIA-PACA-2)	Kim et al., 2001
<i>A. cherimola</i>	Raiz	- Alcaloides	Leucemia (K-562), cérebro (U-251), próstata (PC-3), cólon (HCT-15), mama (MCF-7)	- Alcaloides: coritenchina e isocoreximina	Leucemia (K-562), cérebro (U-251), próstata (PC-3), cólon (HCT-15), mama (MCF-7)	Martínez-Vázquez et al., 2005
<i>A. cherimola</i>	Semente	-	-	- Ciclopeptídeo: cherimolaciclopeptídeo C	Nasofaringe (KB)	Wélé et al., 2004
<i>A. cherimola</i>	Semente	-	-	- Ciclopeptídeos: cherimolaciclopeptídeo E e cherimolaciclopeptídeo F	Nasofaringe (KB)	Wélé et al., 2005
<i>A. cherimola</i>	Semente	-	-	- Acetogeninas: cis -annonacina e (2,4) -cis e trans -isoannonacinas	Pulmão (A-549), mama (MCF-7), cólon (HT-29), rim (A-498), próstata (PC-3) e pâncreas (MIA-PACA-2)	Woo et al., 1999 ⁽¹⁾
<i>A. cherimola</i>	Semente	-	-	- Acetogeninas: anocherina e (2,4)- cis - e trans - anocherinonas	Pulmão (A-549), mama (MCF-7), cólon (HT-29), rim (A-498), próstata (PC-3) e pâncreas (MIA-PACA-2)	Woo et al., 1999 ⁽²⁾
<i>A. cherimola</i>	Semente	- Acetogeninas: annonacinone e annonacina - Ácidos graxos: ácido láurico, ácido mirístico, ácido palmítico, ácido esteárico, ácido elaidico, ácido oleico, ácido linoléico e ácido linolênico	Estômago (SNU-1)	-	-	Macuer-Guzmán et al., 2023

<i>A. coriace</i>	Folha	- Alcaloides - Acetogeninas: bulatacina, anonacina, anohexocina, anomuricina E e coriaheptocinina	Útero (CaSki, HeLa e SiHa)	-	-	Gomes et al., 2019
<i>A. coriace</i>	Raiz	-	-	- Acetogeninas: coriadienina, bisepoxicoriadie nina, coriacina, 4- desoxicoriacina e gigantetronenina	Nasofaringe (KB)	Silva et al., 1996
<i>A. coriace</i>	Folha	- Acetogeninas	Cérebro (U-251 e GAMG)	-	-	Sousa et al., 2023
<i>A. cornifolia</i>	Semente	- Ácidos graxos	Pele (UACC-62), rim (TK-10) e mama (MFC-7)	-	-	Lima et al., 2012 ⁽¹⁾
<i>A. cornifolia</i>	Semente	- Acetogeninas	Fibroblasto tumorgênico (L929), cérebro (C6), pele (MeWo) e mama (MDA-MB-231)	- Acetogenina: cornifolina	Fibroblasto tumorgênico (L929), cérebro (C6), pele (MeWo) e mama (MDA-MB-231)	Lima et al., 2012 ⁽²⁾
<i>A. cornifolia</i>	Semente	-	-	- Octaacetato de sacarose	Pele (UACC- 62), rim (TK-10) e mama (MCF-7)	Lima et l., 2013
<i>A. cornifolia</i>	Semente	-	-	- Acetogeninas: 4- desoxylongimici na, folianina A, folianina B, squamocina M, squamocina L, squamocina E, squamocina H, annofolina, isolongimicina B, glaucanisina, glaucanetina, bullatacina, cornifolina, annotacina e longimicina B	Pele (UACC- 62), rim (TK-10) e mama (MCF-7)	Lima et l., 2014
<i>A. crassiflora</i>	Fruto	- Ácidos fenólicos: p-cumárico, gálico, quínico e ferúlico - Flavonoides: apigenina, epicatequina, 2'-5- dimetoxiflavona, 3',7-dimetoxi-3- hidroxiflavona, kaempferol-3-O- glicosídeo e 3-O- rutinosídeo , quercetina-3-O- glicosídeo, procianidina B2 e rutina - Alcaloides: xilopina, estefagina e romucosina - Acetogenina: anonacina	Cérebro (U-251), mama (MCF-7), próstata (PC-3), ovário (OVCAR- 3), cólon (HT- 29) e fígado (Hep-G2)	-	-	Carvalho et al., 2022

<i>A. crassiflora</i>	Fruto	- Alcaloides: isopilina, isoboldina, isocorydina, anonaina, nuciferina, xilopina, estefalagina, liriodenina e aterospermidina - Acetogeninas: bulatanocina, bulatacina, anomontacina e desacetiluváricina	Fígado (Hep-G2)	-	-	Justino et al., 2021
<i>A. crassiflora</i>	Folha	-	-	- Alcaloides: crassiflorina, xilopina, litseglutina B e estefalagina	Cólon (HCT-116) e mama (MCF-7)	Peña-Hidalgo et al., 2021
<i>A. crassiflora</i>	Fruto e semente	- Compostos fenólicos: catequina, epicatequina, rutina, quercetina, naringenina, ácido protocatecuico, ácido 4- hidroxibenzóico, ácido vanílico, ácido clorogênico, ácido cafeico, ácido p-cumárico e ácido rerúlico - Taninos	Cérebro (U-251), mama (MCF-7), ovário (NCI/ADR-RES e OVCAR-3), pulmão (NCI-H460), próstata (PC-3), cólon (HT-29) e leucemia (K-562)	-	-	Prado et al., 2020
<i>A. crassiflora</i>	Folha	- Flavonoides: quercetina 3-O- glicosídeo, quercetina-O-metil- O-hexosídeo e kaempferol-3-O- ramnosídeo - Ácidos graxos	Útero (CaSki, SiHa e HeLa)	-	-	Rosa et al., 2021
<i>A. crassiflora</i>	Semente	-	-	- Policetídeo: araticulina	Pulmão (A-549), cólon (HT-29), mama (MCF-7), pele (RPMI-7951) e cérebro (U-251)	Santos et al., 1996
<i>A. crassiflora</i>	Folha	- Alcaloides: nornuciferina, hidroxidehidronucif erina e norglaucina - Acetogeninas: coriaciclodienina, anoglaucina, rolliniastatina, reticulacinona, goniotriocina e coriaheptocina	Útero (HtTA-1, HR5, HeLa, SiHa, BU25TK, HR5-CL11 e CaSki)	-	-	Silva et al., 2019
<i>A. dioica</i>	Folha	- Flavonoides: quercetina 3-O-β- galactosídeo e kaempferol-3-O-β- galactosídeo	Cérebro (U-251), pele (UACC-62), mama (MCF-7), ovário (NCI/ADR-RES e OVCAR-3), rim (786-0), pulmão (NCI-H460), cólon (HT-29) e leucemia (K-562)	-	-	Formagio et al., 2013 ⁽¹⁾

<i>A. dioica</i>	Folha	-	-	- Flavonoides: kaempferol, 3-O-[3'',6''-di-O-p-hidroxicinamoil]-beta-galactopiranosil-kaempferol, 6''-O-p-hidroxicinamoil-beta-galactopiranosil-kaempferol e 3-O-beta-galactopiranosil-kaempferol	Ascite de Ehrlich (EACC)	Vega et al., 2007
<i>A. diversifolia</i>	Semente	-	-	- Acetogeninas: laherradurin e cherimolina-2	Útero (HeLa) e cólon (SW-480)	Schlie-Guzmán et al., 2009
<i>A. dolabripetala</i>	Folha	- Flavonóides: quercetina-3-O- α -L-ramnopiranosil-(1 $\rightarrow$ 2)- α -L-arabinopiranoose, kaempferol-3-O- α -L-ramnopiranosil-(1 $\rightarrow$ 2)- α -L-arabinopiranoose, quercetina-3-O-arabinosídeo, kaempferol-3- β -D-(6-O-trans-p-coumaroil)-glucopiranosídeo, quercetina 3-O- α -L-ramnopiranosil-(1 $\rightarrow$ 3)- α -L-arabinopiranoose, kaempferol-3-O-[3'',6''-di-O-p-coumaroil]- β -D-galactosídeo - Alcaloide: liriidenina	Linfoma (U-937)	-	-	Pereira et al., 2023
<i>A. glabra</i>	Fruto	-	-	- Glicosídeos ent-caurano: annoglabasina H	Pulmão (LU-1), mama (MCF-7), pele (SK-Mel-2) e nasofaringe (KB)	Anh et al., 2014
<i>A. glabra</i>	Fruto	-	-	- Acetogenina: annomontacina	Fígado (Hep-G2)	Chen et al., 2004
<i>A. glabra</i>	Fruto	-	-	- Icariside D2	Leucemia (HL-60)	Hien et al., 2016
<i>A. glabra</i>	Folha	-	-	- Acetogeninas: glabracinas A e B	Pulmão (A-549), mama (MCF-7), cólon (HT-29), rim (A-498), próstata (PC-3) e pâncreas (PACA-2)	Liu et al., 1998 ¹⁰
<i>A. glabra</i>	Folha	-	-	- Acetogeninas: glacininas A e B	Pulmão (A-549), mama (MCF-7), cólon (HT-29), rim (A-498), próstata (PC-3) e pâncreas (PACA-2)	Liu et al., 1998 ²⁰
<i>A. glabra</i>	Folha	-	-	- Acetogeninas: annoglacininas A e B	Pulmão (A-549), mama (MCF-7), cólon (HT-29), rim (A-498), próstata (PC-3) e pâncreas (PACA-2)	Liu et al., 1999 ¹⁰

<i>A. glabra</i>	Folha	-	-	- Fenilpropanoide: Pondaplin	Pulmão (A-549), mama (MCF-7), cólon (HT-29), rim (A-498), próstata (PC-3) e pâncreas (PACA-2)	Liu et al., 1999 ^{2b}
<i>A. glabra</i>	Folha	-	-	- Acetogeninas: annoglaxina e 27-hydroxybullatacin	Pulmão (A-549), mama (MCF-7), cólon (HT-29), rim (A-498), próstata (PC-3) e pâncreas (PACA-2)	Liu et al., 1999 ^{3b}
<i>A. glabra</i>	Folha	-	-	- Blumenol A	Pulmão (A-549), mama (MCF-7), cólon (HT-29), rim (A-498), próstata (PC-3) e pâncreas (PACA-2)	Liu et al., 1999 ^{4b}
<i>A. glabra</i>	Folha	- Flavonoides - Terpenos - Glicosídeos - Esteróides - Saponinas - Taninos - Antraquinonas	Leucemia (MC-1010)	-	-	Liu et al., 2018
<i>A. glabra</i>	Folha	- Tritriacontano - 13, 17-dimetil-tritriacontano - Limoneno (majoritários)	Cólon (CACO-2, ATB-37), fígado (Hep-G2), mama (MCF-7, HTB-22), pulmões (A-549), próstata (PC-3) e pâncreas (PANC-1)	-	-	Soleman et al., 2023
<i>A. glabra</i>	Semente	-	-	- Acetogenina: isodesacetiluvicina	Pele (A-431)	Wu et al., 2012
<i>A. globiflora</i>	Semente	-	-	- Ciclopeptídeos: squaminas C - F	Próstata (DU-145) e útero (HeLa)	Sosa-Rueda et al., 2022
<i>A. hypoglauc</i>	Caule	- Alcaloides - Compostos fenólicos	Mama (MCF-7)	-	-	Suffredini et al., 2007
<i>A. jahnii</i>	Caule	-	-	- Acetogeninas: annojahnina e annomontacina	Pulmão (A-549), mama (MCF-7), cólon (HT-29), rim (A-498), próstata (PC-3) pâncreas (PACA-2)	Colman-Saizarbitoria et al., 1998
<i>A. jahnii</i>	Caule	-	-	- Acetogeninas: annodienina e jahnonacina	Pulmão (A-549), mama (MCF-7), cólon (HT-29), rim (A-498), próstata (PC-3) pâncreas (PACA-2)	Colman-Saizarbitoria et al., 1999
<i>A. leptopetala</i>	Folha	- Terpenos: espatulenol e α -limoneno (majoritários)	Cérebro (U-251), mama (MCF-7), ovário (NCI/ADR-RES e OVCAR), rim (786-0), pulmão (NCI-H460), próstata (PC-3), cólon (HT-29) e leucemia (K-562)	-	-	Brito et al., 2018

<i>A. macrophyllata</i>	Folha	- Terpenos	Linfoma (U-937)	- Terpeno: geranylgeraniol	Linfoma (U-937)	Calzada et al., 2020 ⁽²⁾
<i>A. montana</i>	Semente	-	-	- Acetogeninas: montalicinas A - E, cis-annoneticuina, montalicinas F, I e J, annonacinone, cis-annonacinone, gigantetronenina, annonacina, cis-annonacina, xylopianina, annoneticuina e goniotalamicina	Fígado (Hep-G2 e Hep-3B), cólon (HCT-8), cérebro (U-87-MG), próstata (PC-3), ovário (PTX10 e 1A9), pulmão (A-549), mama (MCF-7) e nasofaringe (KB e KB-VIN)	Liaw et al., 2004 ⁽¹⁾
<i>A. montana</i>	Semente	-	-	- Acetogeninas: montacina e cis-montacina	Nasofaringe (KB), cólon (HCT-8), pulmão (A-549), mama (MCF-7), próstata (PC-3), pele (SK-Mel-2) e rim (CAKI)	Liaw et al., 2004 ⁽²⁾
<i>A. montana</i>	Semente	-	-	- Acetogeninas: montalicinas G e H, monlicinas A e B, (+)-monhexocina, (-)-monhexocina, murisolina, 4-deoxyannonmontacina e muricatacina	Pulmão (A-549), fígado (Hep-G2 e 3B)	Liaw et al., 2005
<i>A. montana</i>	Folha	-	-	- Acetogenina: montanacina D	Rim (ACHN), mama (MCF-7), próstata (PC-3), cólon (HT-29), pâncreas (PACA) e pulmão (A-549)	Takahashi et al., 2009
<i>A. montana</i>	Folha	-	-	- Acetogeninas: montanacina B e C e G, (34-epi)-montanacina H (2, 2'), (34-epi)-montanacina J (3, 3'), gigantetrocina A, gigantetrocina B, annonacina e cis-annonacina	Sarcoma (Meth-A) e pulmão (LLC)	Wang et al., 2001
<i>A. montana</i>	Folha	-	-	- Acetogenina: montanacina F	Pulmão (LLC)	Wang et al., 2002
<i>A. montana</i>	Caule	-	-	- Amidas ácidas: N-trans-feruloiltiramina, Np-cumaroiltiramina e N-trans-cafeoiltiliramina; - Lignana: (-)-siringaresinol; - Aldeído aromático: siringaldeído	Leucemia (HL-60 e P-388), nasofaringe (KB), pulmão (A-549) e cólon (HT-29)	Wu et al., 1995

<i>A. muricata</i>	Folha	- Alcaloides - Saponinas - Terpenos - Flavonoides - Cumarinas - Lactonas - Antraquinonas - Taninos - Glicosídeos cardíacos - Fenóis - Fitoesteróis	Ascite de Ehrlich (EACC) e mama (MDA e SKBR3)	-	-	Gavamukulya et al., 2014
<i>A. muricata</i>	Folha	- Flavonoides - Terpenos - Taninos - Glicosídeos cardíacos - Açúcares redutores	Mama (MDA-MB-435S)	-	-	George et al., 2012
<i>A. muricata</i>	Folha e fruto	- Acetogeninas	Mama (MCF-7, MDA-MB-468), cólon (HCT-116) e pele (A-375)	-	-	González-Pedroza et al., 2021
<i>A. muricata</i>	Folha	- Fenóis - Flavonoides - Antocianinas - Taninos	Mama (MCF-7) e cólon (HT-29)	-	-	Grijalva-Verdugo et al., 2022
<i>A. muricata</i>	Folha	- Acetogeninas	Mama (MCF-7)	-	-	Hadisaputri et al., 2021
<i>A. muricata</i>	Folha	- Alcaloides - Terpenos - Taninos - Saponinas - Flavonoides	Mama (MCF-7)	-	-	Hasan et al., 2020
<i>A. muricata</i>	Semente	- Acetogeninas: muricatacina, muricina H, A e C, annonacina, isoannonacina A, muricatetrocina B, muricatina B, muricatalicina, muricatalina, muricapentocina, annopentocina A, annopentocina B, muricatocina B, annopentocina C, annomuricin-D-one, annomuricina A, muricatina A e annomutacina	Mama (MDA-MD-231, 4T1 e BT-549)	-	-	Kariyil et al., 2021
<i>A. muricata</i>	Folha	-	-	- Acetogeninas: annomuricina E e muricapentocina	Pulmão (A-549), mama (MCF-7), cólon (HT-29), rim (A-498), próstata (PC-3) e pâncreas (PACA-2)	Kim et al., 1998 ^(a)
<i>A. muricata</i>	Folha	-	-	- Acetogeninas: muricoreacina e murihexocina C	Pulmão (A-549), mama (MCF-7), cólon (HT-29), rim (A-498), próstata (PC-3) e pâncreas (PACA-2)	Kim et al., 1998 ^(a)
<i>A. muricata</i>	Folha	- Acetogeninas	Mama (MDA-MB-231 e MCF-7)	-	-	Kim et al., 2018
<i>A. muricata</i>	Folha	-	-	- Acetogenina: annonacina	Mama (MCF-7)	Ko et al., 2012

<i>A. muricata</i>	Semente	- Acetogeninas: muricatenol, 2,4-cis-Gigantetrocinone, 2,4-trans-gigantetrocinone, 2,4-trans-Isoannonacina- 10-one, 2,4-trans-isoaiinonacina, gigantetrocina-A e B, annomontacina e gigantetronenina	Nasofaringe (KB), cólon (HCT-8), fígado (Be-1) e pulmão (A-549)	-	-	Li et al., 2001
<i>A. muricata</i>	Semente	-	-	- Acetogeninas: muricina H e I, cis-annomontacina, cis-corossolone e annocatalina	Fígado (Hep-G2 e Hep2.2.15)	Liaw et al., 2002
<i>A. muricata</i>	Folha	- Alcaloides - Fenóis - Taninos - Terpenos - Esteroides - Saponinas - Flavonoides - Glicosídeos cardiotônicos - Atocianina	Estômago (AGS)	-	-	Mayor et al., 2022
<i>A. muricata</i>	Folha	- Taninos	Laringe (HEp-2) e pulmão (NCI-H292)	-	-	Melo et al., 2010
<i>A. muricata</i>	Folha	- Flavonoides: rutina, nicotiflorina e narcissina	Mama (4T1)	-	-	Merlín-Lucas et al., 2021
<i>A. muricata</i>	Folha	- Ácido 3-hexenóico - Ácido hexenóico, - 2-Pirrolidinona, - 1,2,3-Propanetriol, 1-acetato - 4H-Piran-4-ona, 2,3-di-hidro-3,5-di-hidroxi-6-metil - Fenol, 4-etenil-, acetato - 1,2,3-Propanetriol, 1-acetato - Ácido fumárico, éster 4-clorofenil etílico - Acetato de fitol - Fitol - Tocoferol	Cólon (HT-29 e HCT-116)	-	-	Moghadamtousi et al., 2014
<i>A. muricata</i>	Folha	-	-	- Acetogenina: annomuricina E	Cólon (HT-29)	Moghadamtousi et al., 2015
<i>A. muricata</i>	Raiz	-	-	- Alcaloides: (+)-cocclaurina, (+)-reticulina, argentina, aterosperminina e (+)-xilopina	Leucemia (HL-60), pulmão (A-549), fígado (Hep-G2)	Nugraha et al., 2021

<i>A. muricata</i>	Folha	Aceto de etila: - Flavonoides - Esteroides - Alcaloides - Cumarinas - Antraquinonas - Antrones - Fenois - Taninos - Indoles Metanol - Fenois - Taninos - Indoles	Pulmão (A-549)	-	-	Peña et al., 2022
<i>A. muricata</i>	Folha /caule	- Acetogeninas	Ovário (PA-1)	-	-	Periyasamy et al., 2021
<i>A. muricata</i>	Raiz	- Polifenóis - Flavonoides	Leucemia (HL-60)	-	-	Pieme et al., 2014
<i>A. muricata</i>	Fruto e semente	- Fenois - Esteroides - Taninos - Flavonoides - Terpenos - Glicosídeos cardíacos - Alcaloides - Carboidratos	Mama (MCF-7 e MDA-MB-231)	-	-	Prasad et al., 2020
<i>A. muricata</i>	Folha	- Esteroides - Compostos fenólicos	Mama (MCF-7 e MDA-MB-231)	-	-	Rahman et al., 2018
<i>A. muricata</i>	Semente	-	-	- Acetogeninas: cis-annonacina, cis-annonacin-10-one, cis-goniothalamina, arianacina e javoricina	Pulmão (A-549), mama (MCF-7) e cólon (HT-29)	Rieser et al., 1996
<i>A. muricata</i>	Folha	- Polifenóis - Flavonoides	Pâncreas (Capan-1)	-	-	Rosdi et al., 2015
<i>A. muricata</i>	Fruto	- Alcaloides - Glicosídeos - Flavonoides	Mama (MCF-7)	-	-	Sabapati et al., 2019
<i>A. muricata</i>	Folha	- Feoforbide A - Difenilciclopropenona	Pulmão (A-549)	-	-	Salac et al., 2022
<i>A. muricata</i>	Caule	-	-	- 17,18-dihydroxy montecristin	Leucemia (P-388)	Salempa et al., 2018
<i>A. muricata</i>	Folha	- Flavonoides	Mama (4T1)	-	-	Salsabila et al., 2021
<i>A. muricata</i>	Fruto	-	-	- Acetogeninas: muricinas J, K e L	Próstata (PC-3)	Sun et al., 2014
<i>A. muricata</i>	Fruto	-	-	- Acetogeninas: muricina M e N e muricenina	Próstata (PC-3)	Sun et al., 2016
<i>A. muricata</i>	Fruto	-	-	- Acetogeninas: annonamuricinas A, B, C e D e annonacina	Próstata (PC-3)	Sun et al., 2017
<i>A. muricata</i>	Folha	Água - Flavonoides: quercetina e kaempferol Etanol - Flavonoides: kaempferol	Útero (HeLa)	-	-	Valdez-Guerrero et al., 2021

<i>A. muricata</i>	Folha	- Flavonoides: rutina, quercetina- 3-glicosídeo, quercetina e kaempferol - Acetogeninas	Próstata (PC-3)	-	-	Yang et al., 2015 ⁽¹⁾
<i>A. muricata</i>	Semente	-	-	- Acetogenina: annonacina	Endométrio (ECC-1 e HEC-1A)	Yap et al., 2017
<i>A. muricata</i>	Folha	-	-	- Acetogeninas: murihexocinas A e B	Pulmão (A-549), mama (MCF-7), cólon (HT-29), rim (A-498), próstata (PC-3) e pâncreas (PACA-2)	Zeng et al., 1995
<i>A. muricata</i>	Folha	-	-	- Acetogeninas: annopentocinas A, B, e C e cis- e trans- annonuricin-D- ones	Pulmão (A-549), mama (MCF-7), cólon (HT-29), rim (A-498), próstata (PC-3) e pâncreas (PACA-2)	Zeng et al., 1996
<i>A. muricata</i>	Folha	- Alcaloides - Cumarinas - Esteroides - Fenois - Taninos - Antraquinonas - Flavonoides	Mama (MDA- MB-231 e MCF- 7)	-	-	López et al., 2023
<i>A. muricata</i>	Fruto	- Carbonato de dietila - 4-acetoxi-2,11- dodecadieno - Ácido hexadecanóico	Mama (MDA- MB-231 e MCF- 7) e pulmão (A- 549)	-	-	Almutairi et al., 2023
<i>A. pickelii</i> <i>A. salzmännii</i>	Folha	<i>A. pickelii</i> - Terpenos: bicyclogermacrene e (E)-caryophyllene (majoritários) <i>A. salzmännii</i> - Terpenos:δ- cadinene e (E)- caryophyllene (majoritário)	Cérebro (U-251), pele (UACC-62), mama (MCF-7), pulmão (NCI- H460), ovário (OVCAR-03 e NCI-ADR/RES), próstata (PC-3), cólon (HT-29), rim (786-0) e leucemia (K- 562)	-	-	Costa et al., 2013
<i>A. pittieri</i>	Folha	-	-	- Acetogenina: squamocina	Leucemia (CCRF-CEM e CEM-ADR5000) e pâncreas (MIA- PACA-2)	Parra et al., 2021
<i>A. purpurea</i>	Semente	-	-	- Acetogeninas: purpurediolina e purpurenina	Pulmão (A-549), mama (MCF-7), cólon (HT-29), rim (A-498), próstata (PC-3) e pâncreas (PACA-2)	Chavez et al., 1998
<i>A. purpurea</i>	Semente	-	-	- Acetogeninas: purpuracina e annonuracina	Pulmão (A-549), mama (MCF-7), cólon (HT-29), rim (A-498), próstata (PC-3) e pâncreas (PACA-2)	Chavez et al., 1999
<i>A. purpurea</i>	Raiz	-	-	- Acetogeninas: annonuracina A - E	Mesotélio (MSTO-211H), útero (HeLa), fígado (Hep-G2)	Hernández- Fuentes et al., 2019

<i>A. reticulata</i>	Semente	-	-	- Acetogeninas: cis-/trans-Isomurisolenina, cis-/trans-murisolinone, cis-/trans-bullactacinone e annoreticuín-9-one	Fígado (Hep2.2.15 e Hep-G2), nasofaringe (KB) e cólon (CCM-2)	Chang et al., 1998
<i>A. reticulata</i>	Semente	-	-	- Acetogenina: squamocina	Nasofaringe (KB)	Duval et al., 2005
<i>A. reticulata</i>	Raiz	- Alcaloides - Acetogeninas - Carboidratos - Proteínas - Flavonoides	Pulmão (A-549), leucemia (K-562), útero (HeLa), mama (MDA-MB)	-	-	Suresh et al., 2011
<i>A. reticulata</i>	Folha	- Alcaloides - Glicosídeos - Terpenos - Flavonoides - Fitoesteróis - Compostos fenólicos - Taninos - Esteróides - Saponinas	Linfoma (DL)	-	-	Verma et al., 2020
<i>A. reticulata</i>	Semente	-	-	- Acetogenina: annonacina	Ovário (PA-1 e SKOV3), útero (HeLa e HeLa S3), mama (MCF-7), bexiga (T24) e pele (BCC -1)	Yuan et al., 2003
<i>A. reticulata</i>	Semente	-	-	- Acetogenina: squamocina	Bexiga (T24), ovário (PA-1 e SKOV3), útero (HeLa e HeLa S3), mama (MCF-7) e pele (BCC-1)	Yuan et al., 2006
<i>A. reticulata</i> <i>A. squamosa</i>	Folha	- Alcaloides	Leucemia (MT-1 e MT-2)	- Alcaloides: liriodenina, lisicamina e lanugiosina	Leucemia (MT-1 e MT-2)	Nakano et al., 2013
<i>A. salzmannii</i>	Raiz	-	-	- Acetogenina: salzmanina	Nasofaringe (KB)	Queiroz et al., 1999 ⁽¹⁾
<i>A. scleroderma</i>	Semente	-	-	- Ciclopeptídeos: sclerín e cyclosenegalín A	Próstata (DU-145)	Cen-Pacheco et al., 2019
<i>A. senegalensis</i>	Folha	- Terpenos	Pulmão (A-549), cólon (HT-29), mama (MCF 7), pele (RPMI-7951) e cérebro (U-251)	-	-	Ahmed et al., 2010
<i>A. senegalensis</i>	Folha	- Alcaloides - Saponinas - Taninos - Glicosídeos	Ovário (A-2780)	-	-	Ajaiyeoba et al., 2006
<i>A. senegalensis</i>	Caule	-	-	- Diterpenos ent-cauranos: ent-3 β -Hydroxykaur-16-eno, ácido ent-Kaur-16-en-19-óico, ácido ent-16,17-diacetoxicaurano-16-óico, ácido ent-19-carbometoxicaurano-19-óico	Pulmão (A-549), mama (MCF-7), cólon (HT-29), rim (A-498), próstata (PC-3) e pâncreas (PACA-2)	Fatope et al., 1996

<i>A. senegalensis</i>	Folha	- Alcaloides	Nasofaringe (KB-3, KB-VI)	- Alcaloide: (-)-roemerina	Pele (A-431), mama (BC1 e ZR-75-1), cólon (CoI-2), fibrossarcoma (HT), nasofaringe (KB-3, KB-VI e KB-VI), próstata (LNCaP), pulmão (Lul), pele (Mel-2), leucemia (P-388) e cérebro (U-373)	You et al., 1995
<i>A. spinescens</i>	Semente	-	-	- Acetogeninas: carolinas A - C e squamocina	Nasofaringe (KB)	Queiroz et al., 1998
<i>A. spinescens</i>	Semente	-	-	- Acetogenina: araticina	Nasofaringe (KB)	Queiroz et al., 1999 ⁽²⁾
<i>A. spraguei</i>	Semente	-	-	- Acetogeninas: guanacona, 15-acetil-guanacona, 24-acetil-guanacona e diacetil-guanacona	Mama (MCF-7), fígado (Hep-G2), cólon (HT-29), pulmão (A-549) e ovário (MES-SA e MES-SA/Dx5)	Barrachina et al., 2007
<i>A. squamosa</i>	Folha/caule	-	-	- Alcaloides: coclaurina e 6, 7-dimethoxy-1-(α -hydroxy-4-methoxybenzyl)-2-methyl-1, 2, 3, 4-tetrahydroisoquinolina	Mama (MCF-7), cólon (HCT-116) e fígado (Hep-G2)	Al-Ghazzawi, 2019
<i>A. squamosa</i>	Folha	- Terpenos: germacreno-D (majoritário)	Cólon (Lovo e HCT-116)	-	-	Al-Nemari et al., 2020
<i>A. squamosa</i>	Semente	- Taninos - Fenois - Flavonoides - Alcaloides - Saponinas	Rim (HEK-293), mama (MCF-7) e fígado (Hep-G2)	-	-	Alaqueel, et al., 2022
<i>A. squamosa</i>	Semente	- Terpenos - Esteróis - Flavonoides - Fenois	Mama (MDA-MB231), próstata (PC-3), útero (SiHa), pulmão (A-549) e cólon (HT-29)	-	-	Carrillo et al., 2020
<i>A. squamosa</i>	Semente	-	-	- Acetogeninas: annosquacina-I, annosquatin-I, annosquatin-II, uvarigrandina A, bullatacina, squamostatina-A e squamostatina-D	Pulmão (A-549), útero (HeLa), mama (MCF-7) e fígado (Hep-G2 e SMMC-7721)	Chen et al., 2011
<i>A. squamosa</i>	Semente	-	-	- Acetogeninas: annosquacinas A-D, annosquatin A e annosquatin B	Pulmão (A-549), útero (Hela), mama (MCF-7), fígado (Hep-G2 e SMMC-7721) e estômago (MKN-45)	Chen et al., 2012 ⁽²⁾
<i>A. squamosa</i>	Semente	- Acetogeninas: 12,15-cis-squamostatina-A e bullatacina	Pulmão (A-549), útero (Hela), mama (MCF-7) e fígado (Hep-G2)	-	-	Chen et al., 2012 ⁽²⁾
<i>A. squamosa</i>	Fruto	- Ácidos graxos	Fígado (SMMC-7721)	-	-	Chen et al., 2022

<i>A. squamosa</i>	Caule	-	-	- Acetogeninas: squamotacina, molvizarina e bullatacina	Pulmão (A-549), mama (MCF-7), cólon (HT-29), rim (A-498), próstata (PC-3) e pâncreas (PACA-2)	Hoop et al., 1996
<i>A. squamosa</i>	Caule	-	-	- Acetogeninas: (2,4-cis and trans)-Mosinone A, mosin B e C e annoreticuín-9-one	Pulmão (A-549), mama (MCF-7), cólon (HT-29), rim (A-498), próstata (PC-3) e pâncreas (PACA-2)	Hopp et al., 1997
<i>A. squamosa</i>	Caule	-	-	- Acetogeninas: 4-deoxyannoreticuina, cis-4-deoxyannoreticuina e (2,4-cis and trans)-squamoxinone	Pulmão (A-549), mama (MCF-7), cólon (HT-29), rim (A-498), próstata (PC-3) e pâncreas (PACA-2)	Hopp et al., 1998 ^(a)
<i>A. squamosa</i>	Caule	-	-	- Acetogeninas: (2,4-cis and trans)-squamolinone, (2,4-cis and trans)-9-oxo-asimicinone e bullacina B	Pulmão (A-549), mama (MCF-7), cólon (HT-29), rim (A-498), próstata (PC-3) e pâncreas (PACA-2)	Hopp et al., 1998 ^(a)
<i>A. squamosa</i>	Fruto	- Diterpenos ent-cauranos	Linfoma (DL) e útero (HeLa)	-	-	Joy et al., 2008
<i>A. squamosa</i>	Folha	- Ent-kaur-16-en-19-ol - Acetato de 18-oxokauran-17-il - β -sitosterol	Pele (B16-F10)	-	-	Ko et al., 2020
<i>A. squamosa</i>	Semente	-	-	- Acetogeninas: squafosacinas B, C, F, e G, squadiolinas A-C e cis-annotemoyina-1	Mama (MDA-MB-231 e MCF-7), pulmão (A-549), fígado (Hep-G2 e Hep-3B)	Liaw et al., 2008
<i>A. squamosa</i>	Semente	-	-	- Acetogeninas: squamocina P, annosquatina III e dieporeticenina B	Fígado (SMMC-7721), mama (MCF-7) e pulmão (A-549)	Ma et al., 2017
<i>A. squamosa</i>	Semente	-	-	- Acetogeninas: squamotina A-D, annosquatina IV-V, muricina O, squamosten B e gigantecina	Fígado (SMMC-7721), mama (MCF-7) e pulmão (A-549)	Ma et al., 2019
<i>A. squamosa</i>	Semente	-	-	- Acetogeninas: annotemoyina L, Y e X	Fígado (SMMC-7721), mama (MCF-7) e pulmão (A-549)	Ma et al., 2022
<i>A. squamosa</i>	Folha	-	-	- Acetogenina: murihexocina C	Cólon (Col-2)	Mazahery et al., 2009
<i>A. squamosa</i>	Semente	-	-	- Acetogeninas: squamocina-IV, squamocina-V e squamoxinone-E	Fígado (Hep-G2, SMMC-7721 e BEL-7402), estômago (BGC-803) e pulmão (H-460)	Miao et al., 2016 ^(a)
<i>A. squamosa</i>	Semente	-	-	- Acetogeninas: squamocina-I, II e III e squamoxinone-D	Fígado (Hep-G2, SMMC-7721 e BEL-7402), estômago (BGC-803) e pulmão (H-460)	Miao et al., 2016 ^(a)

<i>A. squamosa</i>	Fruto e semente	- Fenólicos - Flavonoides - Polissacarídeos sulfatados - Taninos - Terpenos	Cólon (CACO-2), próstata (PC-3), fígado (Hep-G2) e mama (MCF-7)	-	-	Shehata et al., 2021
<i>A. squamosa</i>	Folha	- Terpenos - Aminoácidos - Ácidos graxos - Alcaloides	Útero (HeLa)	-	-	Swantara et al., 2022
<i>A. squamosa</i>	Semente	-	-	- Acetogeninas: squamostanina-A e B	Cólon (HCT), pulmão (A-549), mama (MCF-7) e próstata (PC-3)	Yang et al., 2009
<i>A. squamosa</i>	Semente	- Acetogeninas: annonacina, squamocina e bullatacina	Fígado (BEL-7402)	-	-	Yang et al., 2015 ⁽²⁾
<i>A. squamosa</i>	Semente	-	-	- Acetogenina: annosquacina B	Mama (MCF-7 e MCF-7/ADR)	Yuan et al., 2016
<i>A. squamosa</i>	Caule	-	-	- Diterpenos ent-cauranos: (4a)-19-nor-ent-kaurane-4,16,17-triol, (4a,16a)-17-(acetyl-oxy)-19-nor-ent-kaurane-4,16-diol 17-hydroxy-ent-kaur-15-en-19-al	Pulmão (95-D) e ovário (A-2780)	Zhou et al., 2013
<i>A. squamosa</i>	Folha e caule	Folha - Alcaloides - Flavonoides - Fenois - Terpenoides - Taninos - Saponinas - Quinonas Caule - Alcaloides - Flavonoides - Fenois - Taninos - Quinonas	Cólon (HCT-116)	-	-	Awada et al., 2023
<i>A. squamosa</i>	Folha	- Etildietilenoglicol - 3,7-Dimetil-6-octenal - 6-Octen-1-ol, 3,7-dimetil - 2,6-Octadien-1-ol, 3,7-dimetil - 1-metoxi-4-(1-propenil)benzeno - Acetato de geranila - Ácido dodecanóico - Ácido tetradecanóico - Ácido metil-hexadecanóico - Ácido n-hexadecanóico - 7-Acetil-6-etil-1,1,4,4-tetrametiltetralina - Ácido 9-octadecanóico - Ácido 9,12-octametil-decadienóico	Útero (HeLa)	-	-	Swantara et al., 2023

		- Ácido 9,12-octadecadienóico - Ácido 1,2-benzenodicarboxílico				
<i>A. squamosa</i>	Semente	- Compostos fenólicos - Flavonoides - Alcaloides - Taninos - Fitosterol - Saponinas - Cumarinas	Mama (MCF-7)	-	-	Kulkarni et al., 2023
<i>A. sylvatica</i>	Folha	- Terpenos: hinesol e Z-cariofileno (majoritários)	Cérebro (U-251), pele (UACC-62), mama (MCF-7), ovário (NCI/ADR-RES e OVCAR-3), rim (786-0), pulmão (NCI-H460), próstata (PC-3) e cólon (HT-29)	-	-	Formagio et al., 2013 ⁽²⁾
<i>A. vepretorum</i>	Folha	- Fenois - Flavonoides	Cólon (HCT-116), ovário (OVCAR-8) e cérebro (SF-295)	-	-	Almeida et al., 2014
<i>A. vepretorum</i>	Caule	-	-	Diterpenos ent-cauranos: ent-3 β ,4 β -dihidroxi-18-nor-kaur-16-eno, ent-3 β -hidroxi-kaur-16-eno e ent-3 β ,19-dihidroxi-kaur-16-eno	Cólon (CT-116), cérebro (SF-295) e próstata (PC-3)	Araújo et al., 2023
<i>A. vepretorum</i>	Folha	- Terpenos	Pele (B16-F10), fígado (Hep-G2), leucemia (K-562 e HL-60)	- Terpenos: espatulenol, α -felandreno, α -pineno e o-cimeno	Pele (B16-F10), fígado (Hep-G2), leucemia (K-562 e HL-60)	Bomfim et al., 2016
<i>A. vepretorum</i>	Caule	-	-	- Diterpenos ent-cauranos: ent-3 β -hidroxi-kaur-16-en-19-al (1), ent-3 β , 19-di-hidroxi-kaur-16-eno (2), ent-3 β -hidroxi-kaur-16-eno (3), ent-3 β -acetoxi-kaur-16-eno (4), ácido ent-3 β -hidroxi-	Pele (B16-F10), fígado (Hep-G2) e leucemia (K-562 e HL-60)	Dutra et al., 2014

				caurenóico (5) e ácido caurenóico (6)		
<i>A. vepretorum</i>	Folha	- Alcaloides - Flavonoides - Terpenos	Cólon (HCT-116), cérebro (SF-295), leucemia (HL-60) e sarcoma (Sarcoma -180)	-	-	Silva et al., 2017
<i>Annona atemoya</i>	Semente	-	-	- Acetogeninas: 12,15- cis-esquamostatina-D, escamostatina-D, escamocina, neoannonina, bullatacina e desacetilvaricina	Fígado (Hep-G2 e Hep2.2.15), nasofaringe (KB) e cólon (CCM-2)	Chang et al., 1999
<i>Annona atemoya</i>	Fruto	-	-	- Acetogenina: bullatacina	Fígado (Hep2.2.15)	Chih et al., 2001
<i>Annona atemoya</i>	Semente	-	-	- Acetogenina: bullatacina	Fígado (Hep2.2.15)	Chiu et al., 2003
<i>Annona atemoya</i>	Folha/caule e fruto	Folha/caule - Terpenos: espatulenol e octadecanal (majoritários) Fruto - Terpenos: linalool (majoritário)	Cólon (HCT-116), cérebro (SF-295), ovário (OVCAR-8) e leucemia (HL-60)	-	-	Rabelo et al., 2021 ⁽²⁾
<i>Annona x atemoya</i> <i>A. cherimola</i>	Folha	-Flavonoides <i>Annona atemoya</i> - Alcaloides: liriodenina, estefarina, lanuginosina e pronuciferina <i>A. cherimola</i> - Alcaloides: anonaína, asimilobina, liriodenina, estefarina, lanuginosina e pronuciferina	Útero (HeLa) e fígado (Hep-G2)	-	-	Mannino et al., 2020

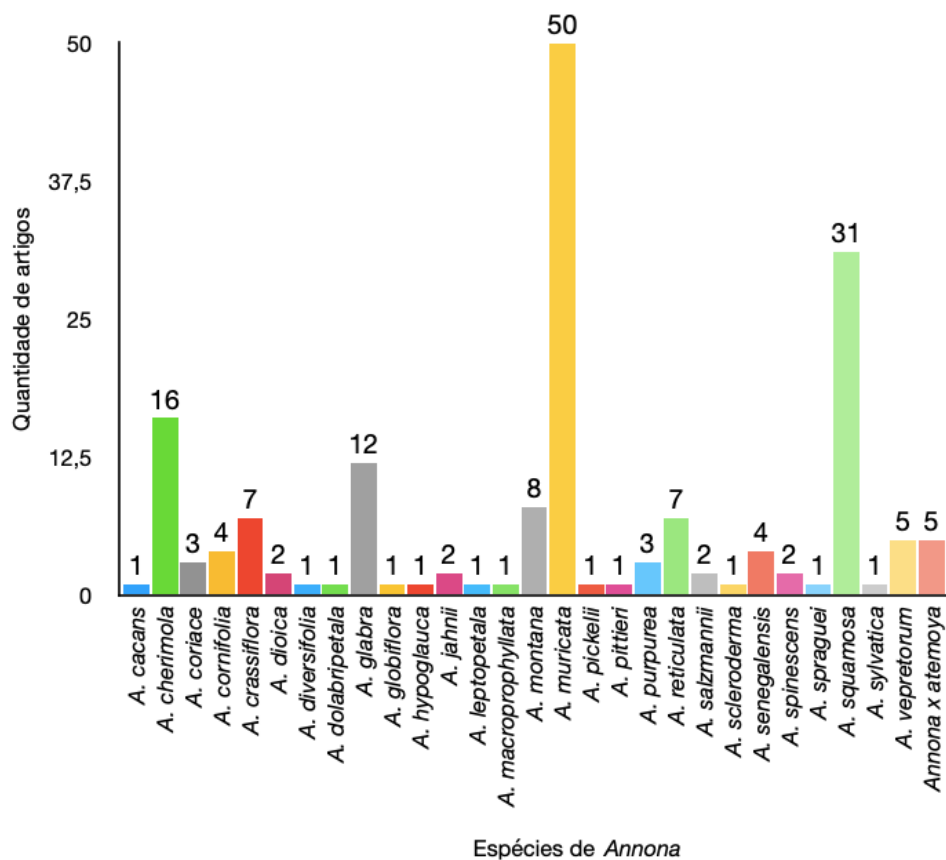


Figura 2: Quantidade de artigos onde as espécies de *Annona* incluídas na presente revisão foram estudadas.

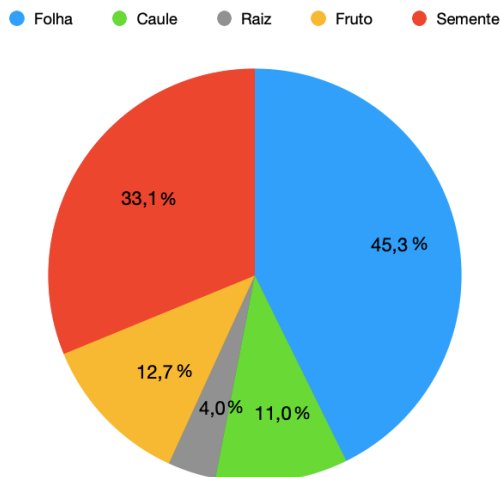


Figura 3: Porcentagem de artigos que estudaram folhas, caules, raízes, frutos e sementes.

Compostos identificados nos órgãos vegetais de *Annona*

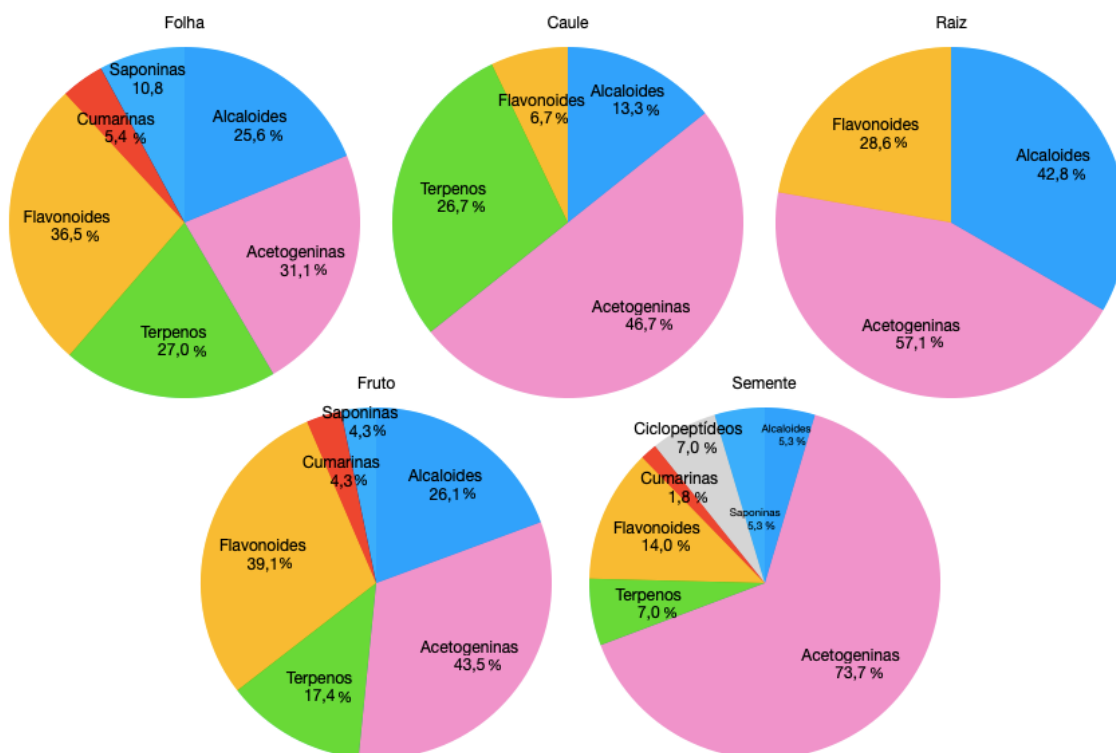


Figura 4: Porcentagem de artigos onde foram identificados alcaloides, acetogeninas, terpenos, flavonoides, cumarinas, ciclopeptídeos e saponinas em folhas, caules, raízes, frutos e sementes.

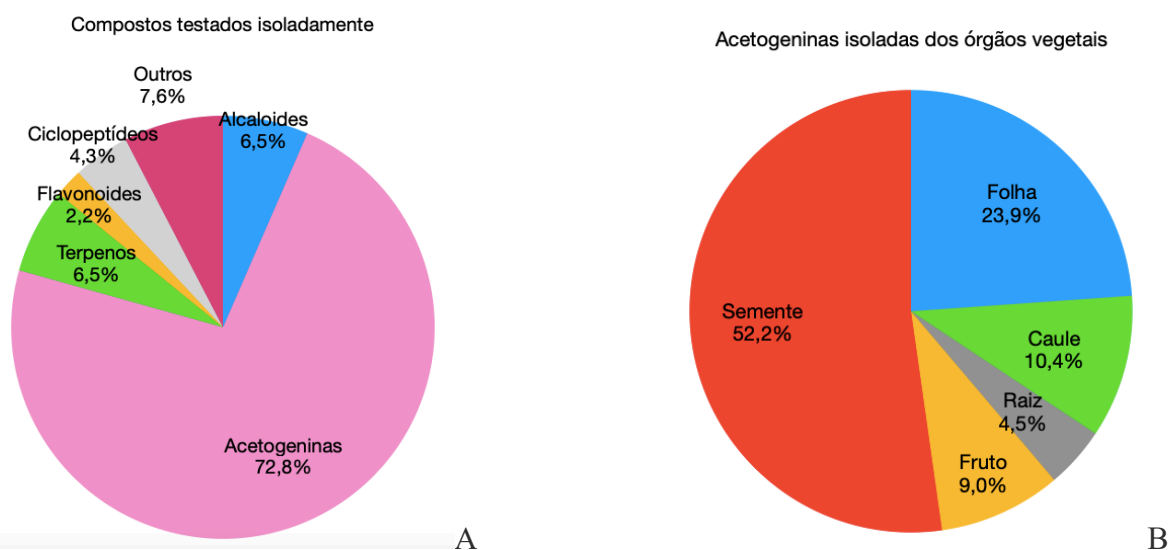


Figura 5: A- Porcentagem de artigos que testaram compostos isoladamente. B- Porcentagem de artigos que isolaram acetogeninas de folha, caule, raiz, fruto e semente.

2.5.1 Folhas

As folhas foram estudadas em 78 trabalhos incluídos nesta revisão. Foram estudadas folhas das espécies *A. cherimola*, *A. coriacea*, *A. crassiflora*, *A. dioica*, *A. dolabripetala*, *A. glabra*, *A. leptopetala*, *A. macroprophyllata*, *A. montana*, *A. muricata*, *A. pickelii*, *A. pittieri*, *A. reticulata*, *A. salzmännii*, *A. squamosa*, *A. senegalensis*, *A. sylvatica*, *A. vepretorum* e *Annona atemoya*.

Em *A. cherimola* foram estudados extratos de folhas contendo compostos fenólicos e flavonoides contra células A-2058 e Sk-Mel-28 (pele) por Iacopetta *et al.* (2022), onde o menor IC₅₀ (concentração inibitória necessária para inibir 50% da proliferação celular) foi observado em A-2058 ($5,6 \times 10^{-3} \pm 0,8 \mu\text{g/ml}$); e extrato de folhas contendo flavonoides, ácidos graxos, terpenos, compostos fenólicos e ácidos cinâmicos contra KG-1 e Mono-Mac-1 (leucemia) por Haykal *et al.* (2021), resultando em IC₅₀ de 5,03% (%v/v - porcentagem em volume) às 24h para KG-1 e 3,25% (%v/v) às 48h para Mono-Mac-1.

Estudo realizado por Ammoury *et al.* (2019) também utilizou extrato de folhas de *A. cherimola* contra KG-1 e Mono-Mac-1 (leucemia). Tal extrato continha os terpenos terpenoleno e germacrene D como compostos majoritários e apresentaram menor IC₅₀ para KG-1 (254,5 $\mu\text{g/mL}$ às 24h) do que para Mono-Mac-1 (333,4 $\mu\text{g/mL}$ às 24h).

Em estudo realizado por Mannino *et al.* (2020), foi avaliada a ação de extratos de 7 variedades de *A. cherimola* (var. *Campas*, *Chaffey*, *Daniela*, *Fino de Jete*, *Torre1*, *Torre2*, and *White*) contendo flavonoide e alcaloides contra células HeLa (útero) e Hep-G2 (fígado). As variedades *Campas*, *Chaffey*, *Daniela* e *Fino de Jete* apresentaram maior citotoxicidade, em relação às demais variedades, com GI₅₀ variando de $1,76 \pm 0,06 \mu\text{g/mL}$ a $2,87 \pm 0,06 \mu\text{g/mL}$ e de $1,50 \pm 0,02 \mu\text{g/mL}$ a $3,86 \pm 0,03 \mu\text{g/mL}$ contra HeLa e Hep-G2, respectivamente.

As acetogeninas molvizarina, cherimolina-1, motrilina, anonacina e anonisina foram isoladas de folhas de *A. cherimola* e testadas contra células IGROV-1 (ovário) e HeLa (útero), onde cherimolina-1 e anonacina apresentaram valores de viabilidade celular inferiores a 10% (Gutiérrez *et al.*, 2020).

Extrato de folhas de *A. coriacea* contendo alcaloides e acetogeninas testado contra células CaSki, HeLa e SiHa (útero) apresentou menor IC₅₀ contra células HeLa ($12,2 \pm 1,5 \mu\text{g/mL}$) em relação às demais linhagens testadas (Gomes *et al.*, 2019). Já extrato de folhas de

A. coriacea contendo acetogeninas testado contra células U-251 e GAMG (cérebro) apresentou IC₅₀ de 7 µg/mL para ambas as linhagens (Sousa et al., 2023).

Em estudos com *A. crassiflora* foram utilizados extratos de folhas contendo alcaloides e acetogeninas contra HtTA-1, HR5, HeLa, SiHa, BU25TK, HR5-CL11 e CaSki (útero) (Silva et al., 2019) e contendo flavonoides contra células CaSki, SiHa e HeLa (útero) (Rosa et al., 2021). Os menores IC₅₀ foram observados utilizando o extrato contendo alcaloides e acetogeninas contra as células HR5-CL11 ($0,18 \pm 0,07$ µg/mL), HtTA-1 ($0,47 \pm 0,05$ µg/mL) e HR5 ($0,49 \pm 0,19$ µg/mL) (Silva et al., 2019).

Os alcaloides crassiflorina, xilopina, litseglutina B e estefalagina isolados de folhas de *A. crassiflora* foram testados contra células HCT-116 (cólon) e MCF-7 (mama). Os valores de IC₅₀ foram calculados apenas para alcaloides com inibição de crescimento celular >75%. Litseglutina B não teve inibição >75% para nenhuma das linhagens testadas; para MCF-7 apenas xilopina teve inibição >75%, apresentado IC₅₀ de 32,9 µM; já para HCT-116 os alcaloides crassiflorina, xilopina e estefalagina apresentaram IC₅₀ de 143,4 µM, 30,2 e 48,5 µM, respectivamente (Peña-Hidalgo et al., 2021).

Em estudos com *A. dioica* foi utilizado extrato de folhas contendo flavanoides contra células U-251 (cérebro), UACC-62 (pele), MCF-7 (mama), NCI/ADR-RES e OVCAR-3 (ovário), 786-0 (rim), NCI-H460 (pulmão), HT-29 (cólon) e K-562 (leucemia) (Formagio et al., 2013⁽¹⁾), e flavonoides isolados contra células EACC (Ascite de Ehrlich) (Vega et al., 2007). O extrato contendo flavonoides apresentou menor GI₅₀ contra NCI-H460 (0,03 µg/mL) e HT-29 (0,10 µg/mL) (Formagio et al., 2013⁽¹⁾), e o flavonoide kampferol foi o mais citotóxico contra EACC ($7,8 \pm 0,1$ mmol mL⁻¹) em relação ao demais flavonoides testados (Vega et al., 2007).

Extrato de folhas de *A. dolabripetala* contendo flavonoides e alcaloides foi testado contra células U-937 (linfoma). A fração rica em flavonoides apresentou IC₅₀ de $44,65 \pm 1,12$ µM (Pereira et al., 2023).

Em estudo com *A. glabra* foi realizado teste com extrato de folhas contendo tritriacontano, 13,17-dimetiltritriacontano e limoneno como compostos majoritários contra células CACO-2 e ATB-37 (cólon), Hep-G2 (fígado), MCF-7 e HTB-22 (mama), A-549 (pulmão), PC-3 (próstata) e PANC-1 (pâncreas), tendo sido observado menor IC₅₀ contra CACO-2 ($47 \pm 0,74$ µg/mL) (Soleman et al., 2023). Já em estudo com extrato

de folhas de *A. glabra* contendo flavonoides, terpenos, glicosídeos, esteróides, saponinas, taninos e antraquinonas testado contra MC-1010 (leucemia) foi observada redução na viabilidade celular em 1,8%, 8,4%, 12,8%, 22% e 27,3% após incubação com extrato de 20, 40, 60, 80 e 100 µg/mL, respectivamente (Liu et al., 2018).

Acetogeninas annoglaxina, 27-hydroxybullatacina (Liu et al., 1999⁽³⁾), annoglacinas A e B (Liu et al., 1999⁽¹⁾), glabracinas A e B (Liu et al., 1998⁽¹⁾), glacinas A e B (Liu et al., 1998⁽²⁾), além dos compostos pondaplin (Liu et al., 1999⁽²⁾) e blumenol A (Liu et al., 1999⁽⁴⁾) isolados de folhas de *A. glabra* foram testados contra células A-549 (pulmão), MCF-7 (mama), HT-29 (cólon), A-498 (rim), PC-3 (próstata) e PACA-2 (pâncreas). A acetogenina annoglaxina teve menor ED50 (dose efetiva necessária para inibir 50% da proliferação celular) contra MCF-7 (4.3×10^{-4} µg/mL) e 27-hydroxybullatacina contra PC-3 ($<10^{-9}$ µg/mL) e PACA-2 ($<10^{-9}$ µg/mL) em relação as demais linhagens testadas (Liu et al., 1999⁽³⁾). As acetogeninas annoglacinas A e B apresentaram menores ED50 contra PACA-2 (5.1×10^{-7} µg/mL e 1.2×10^{-6} µg/mL, respectivamente) (Liu et al., 1999⁽¹⁾). Já as acetogeninas glabracinas A e B apresentaram menores LC50 (concentração letal necessária para levar a letalidade de 50% das células) contra A-549 (2.8×10^{-6} µg/mL e 1.6×10^{-6} µg/mL, respectivamente) (Liu et al., 1998⁽¹⁾). A acetogenina glacina A foi mais ativa contra MCF-7, com LC50 de 4.42×10^{-3} µg/mL e glacina B contra PACA-2, com LC50 de 2.74×10^{-2} µg/mL (Liu et al., 1998⁽²⁾). Em relação aos compostos pondaplin e blumenol A, pondaplin foi mais ativo contra MCF-7 (ED50 2,3 µg/mL) (Liu et al., 1999⁽²⁾) e blumenol A contra A-549 (LC50 11,3 µg/mL) (Liu et al., 1999⁽⁴⁾).

O óleo volátil de folhas de *A. leptopetala*, contendo os compostos majoritários espatulenol e α -limoneno, foi testado contra células U-251 (cérebro), MCF-7 (mama), NCI/ADR-RES e OVCAR (ovário), 786-0 (rim), NCI-H460 (pulmão), PC-3 (próstata), HT-29 (cólon) e K-562 (leucemia), apresentando maior efeito contra K-562, com TGI (inibição total de crescimento) de 0,64 µg/ml (Brito et al., 2018).

Extrato de folhas de *A. macrophyllata* contendo terpenos, bem como o terpeno geranylgeraniol de forma isolada, foram testados contra células U-937 (linfoma), onde foi observado maior efeito de geranylgeraniol isolado (LD50 $0,995 \pm 0,42$ µg/ml) em relação ao extrato contendo terpenos (LD50 $17,26 \pm 0,58$ µg/ml) (Calzada et al., 2020).

Extrato de folhas de *A. montana* contendo ácido palmítico, 2-cloroetil linoleato, metil eladolinoenato, 1,2 epoxiotadecano, γ -tocoferol, campesterol, B-sitosterol, B-stigmasterol e solanesol foi testado contra células HeLa (útero), Hep-G2 (fígado), A-549 (pulmão), A-431 e SK-MEL-28 (pele), MDA-MB-231 e MCF-7 (mama). Os menores IC50 foram observados contra células HeLa ($20,2 \pm 1,5$ $\mu\text{g/mL}$) e MCF-7 ($20,5 \pm 0,8$ $\mu\text{g/mL}$) (Veisaga et al., 2023).

De folhas de *A. montana* foram isoladas as acetogeninas montanacinas B, C e G, (34-epi)-montanacina H (2, 2'), (34-epi)-montanacina J (3, 3'), gigantetrocina A, gigantetrocina B, annonacina, cis-annonacina (Wang et al., 2001), montanacina F (Wang et al., 2002) e montanacina D (Takahashi et al., 2009). As acetogeninas montanacinas B, C e G, (34-epi)-montanacina H (2, 2'), (34-epi)-montanacina J (3, 3'), gigantetrocina A, gigantetrocina B, annonacina e cis-annonacina foram testadas contra células Meth-A (sarcoma) e LLC (pulmão), tendo annonacina apresentado menor ED50 contra ambas as linhagens (2,1 $\mu\text{g/ml}$ e 0,012 $\mu\text{g/ml}$, respectivamente) (Wang et al., 2001). Acetogenina montanacina F também foi testada contra LLC, apresentando ED50 de 0,083 $\mu\text{g/mL}$ (Wang et al., 2002), resultado pouco menos efetivo que o observado com annonacina contra LLC (0,012 $\mu\text{g/ml}$) em Wang et al. (2001).

Já a acetogenina montanacina D testada contra células ACHN (rim), MCF-7 (mama), PC-3 (próstata), HT-29 (cólon), PACA (pâncreas) e A-549 (pulmão) apresentou menor ED50 contra ACHN (4.5×10^{-1} $\mu\text{g/ml}$) (Takahashi et al., 2009).

Estudos com *A. muricata* utilizaram diversos extratos de folhas contra várias linhagens de células cancerígenas. Os menores IC50 foram observados com extrato de folha contendo flavonoides e alcaloides contra células HeLa (útero) com IC50 de 2,42 $\mu\text{g/mL}$ (Coria-Téllez et al., 2019) e extrato de folha contendo acetogeninas contra MCF-7 (mama) com IC50 de 2,86 $\mu\text{g/mL}$ (Hadisaputri et al., 2021).

Flavonoides rutina e cis-reticulatacina isolados de folhas de *A. muricata* foram testados contra células U-937 (linfoma), apresentando EC50 de 4,9 mg/kg e 6,4 mg/kg, respectivamente (Calzada et al., 2020⁽¹⁾).

Já dentre as acetogeninas annomuricina E (Moghadamtousi et al., 2015), annonacina (Ko et al., 2012), muricoreacina e murihexocina C (Kim et al., 1998⁽¹⁾), annopentocinas A, B, e C e cis- e trans-annomuricin-D-ones (Zeng et al., 1996) e murihexocinas A e B (Zeng et al., 1995) isoladas de folhas de *A. muricata*, os menores valores de IC50 foram observados

com a acetogenina cis- e trans-annonuricin-D-ones contra células A-549 (pulmão) ($<10^{-2}$), HT-29 (cólon) ($<10^{-2}$) e PACA-2 (pâncreas) ($<10^{-2}$) (Zeng et al., 1996).

Estudo realizado por Costa *et al.* (2013) testou óleos essenciais de folhas de *A. pickelii* e *A. salzmannii* contra células U-251 (cérebro), UACC-62 (pele), MCF-7 (mama), NCI-H460 (pulmão), OVCAR-03 e NCI-ADR/RES (ovário), PC-3 (próstata), HT-29 (cólon), 786-0 (rim) e K-562 (leucemia). O óleo essencial de *A. pickelii*, contendo os compostos majoritários biciclogermacreno e (E)-cariofileno, apresentaram menores valores de TGI para U-251 ($43,34 \mu\text{g mL}^{-1}$) e MCF-7 ($43,23 \mu\text{g mL}^{-1}$) em relação as demais linhagens testadas. O óleo essencial de *A. salzmannii*, que também possui (E)-cariofileno como composto majoritário, também apresentou menor TGI contra U-251 ($38,68 \mu\text{g mL}^{-1}$), sugerindo que (E)-cariofileno pode estar relacionado com a citotoxicidade contra a linhagem celular U-251.

De folhas de *A. pittieri* foi isolada a acetogenina squamocina e testada contra células CCRF-CEM e CEM-ADR5000 (leucemia) e MIA-PACA-2 (pâncreas), onde squamocina apresentou menor IC₅₀ contra CEM-ADR5000 ($3,09 \mu\text{M}$) em relação as demais linhagens testadas (Parra et al., 2021).

De folhas de *A. reticulata* foi testado extrato contendo alcaloides, terpenos, flavonoides, compostos fenólicos, taninos e saponinas contra células DL (linfoma), apresentando IC₅₀ de $975 \mu\text{g/mL}$ (Verma et al., 2020). Já os alcaloides liriodenina e lisicamina isolados de folhas de *A. reticulata* foram testados contra células MT-1 e MT-2 (leucemia), onde liriodenina apresentou menores valores de IC₅₀ MT-1 e MT-2 ($3,09 \pm 0,54 \mu\text{M}$ e $3,62 \pm 0,25 \mu\text{M}$, respectivamente), comparado com o alcaloide lisicamina (Nakano et al., 2013).

Extratos de folhas de *A. senegalensis* foram estudados por You *et al.* (1995), Ajaiyeoba *et al.* (2006) e Ahmed *et al.* (2010), onde o menor ED₅₀ foi observado em extrato contendo terpenos contra células RPMI-7951 (pele) ($2 \times 10^{-2} \mu\text{g/mL}$) (Ahmed et al., 2010). Já o alcaloide (-)-roemerina isolado de folhas de *A. senegalensis* testado contra A-431 e Mel-2 (pele), BC1 e ZR-75-1 (mama), CoI-2 (cólon), HT (fibrossarcoma), KB-3, KB-V1 e KB-VI (nasofaringe), LNCaP (próstata), Lul (pulmão), P-388 (leucemia) e U-373 (cérebro) apresentou menor ED₅₀ contra A-431 ($4,3 \mu\text{g/mL}$) (You et al., 1995).

Extratos de folhas de *A. squamosa* foram testados contra células B16-F10 (pele) (Ko et al., 2020), Lovo e HCT-116 (cólon) (Al-Nemari et al., 2020; Awada et al., 2023) e HeLa

(útero) (Swantara et al., 2022; Swantara et al., 2023). As células B16-F10 apresentaram viabilidade celular de aproximadamente 70% quando tratadas com 10 ng/mL de extrato contendo compostos ent-kaur-16-en-19-ol e acetato de 18-oxokauran-17-il e β -sitosterol (Ko et al., 2020). As células Lovo apresentaram aproximadamente 56% de citotoxicidade e HCT-116 cerca de 74% de citotoxicidade quando tratadas com 100 μ g/mL de extrato contendo terpenos, sendo germacreno-D o composto majoritário (Al-Nemari et al., 2020). Quando tratadas com extrato contendo alcaloides, flavonoides, terpenoides, fenóis, taninos, saponinas e quintonas, as células HCT-116 apresentaram aproximadamente 60% de viabilidade celular a 180 μ g/mL⁻¹ de extrato (Awada et al., 2023). Já células HeLa apresentaram IC₅₀ de 70,9021 ppm quando submetidas ao extrato contendo terpenos, aminas, ácidos graxos e alcaloides (Swantara et al., 2022) e IC₅₀ de 35,65 ppm quando tratadas com extrato contendo diversos compostos, dentre eles etildietilenoglicol, 3,7-Dimetil-6-octenal e 2,6-Octadien-1-ol, 3,7-dimetil (Swantara et al., 2023).

O alcaloide lanugiosina isolado de folhas de *A. squamosa* foi testado contra células MT-1 e MT-2 (leucemia), apresentando ED₅₀ de 1,34 $\pm$ 0,09 μ M e 4,49 $\pm$ 0,24 μ M, respectivamente (Nakano et al., 2013). A acetogenina murihexocina C também isolada de folhas de *A. squamosa* foi testada contra células Col-2 (cólon) e apresentou IC₅₀ de 0,50 μ g/mL⁻¹ (Mazahery et al., 2009).

O óleo essencial de folhas de *A. sylvatica*, onde os compostos majoritários são hinesol e Z-cariofileno, foi testado contra células U-251 (cérebro), UACC-62 (pele), MCF-7 (mama), NCI/ADR-RES e OVCAR-3 (ovário), 786-0 (rim), NCI-H460 (pulmão), PC-3 (próstata) e HT-29 (cólon), apresentando menor GI₅₀ contra PC-3 (36,04 μ g/mL) em relação as demais células testadas (Formagio et al., 2013⁽²⁾).

Extratos de folhas de *A. vepretorum* foram testados contra linhagens de células cancerígenas, tendo apresentado maior citotoxicidade contra células HCT-116 (cólon), resultando em 98.16 $\pm$ 0.92 de porcentagem de inibição da proliferação celular com 50 μ g/mL de extrato contendo alcaloides, flavonoides e terpenos (Silva et al., 2017), e chegando a 100% de inibição de crescimento celular com 50 μ g/mL de extrato contendo fenóis e flavonoides (Almeida et al., 2014).

Extrato de folhas de *Annona atemoya* contendo alcaloides e flavonoides foram testados contra células HeLa (útero) e Hep-G2 (fígado), apresentando GI50 de aproximadamente 3,0 µg/mL para ambas as linhagens (Mannino et al., 2020).

2.5.2 Caules

Os caules foram relatados em 19 estudos presentes nesta revisão. Em alguns casos foram obtidos extratos apenas a partir de caules, e em outros, caules misturados com folhas.

Foram estudados caules das espécies *A. hypoglauca*, *A. jahnii*, *A. montana*, *A. muricata*, *A. senegalensis*, *A. squamosa*, *A. vepretorum* e *Annona atemoya*.

Foram encontrados alcaloides, acetogeninas, compostos fenólicos, amidas ácidas, lignanas, aldeídos aromáticos, polifenóis, flavonoides, taninos, quintonas e terpenos.

Em extrato de metanol/diclorometano de caules de *A. hypoglauca* foram encontrados alcaloides e compostos fenólicos. Tal extrato foi testado contra células MCF-7 (mama) à 100 mg/mL, apresentando 32,77% de letalidade celular (Suffredini et al., 2007).

Dois trabalhos estudaram acetogeninas isoladas de caules de *A. jahnii* contra células A-549 (pulmão), MCF-7 (mama), HT-29 (cólon), A-498 (rim), PC-3 (próstata) e PACA-2 (pâncreas) (Colman-Saizarbitoria et al., 1998; Colman-Saizarbitoria et al., 1999). A acetogenina annojahnina apresentou os menores ED50 contra PC-3 (0,016 µg/mL), PACA-2 (0,023 µg/mL) e HT-29 (0,059 µg/mL), comparados com as demais linhagens celulares testadas (Colman-Saizarbitoria et al., 1998). Annomontacina (Colman-Saizarbitoria et al., 1998) e annodienina (Colman-Saizarbitoria et al., 1999) apresentaram maior citotoxicidade contra PACA-2, com valores de ED50 de 0,0021 µg/mL e LC50 $1,4 \times 10^{-3}$ µg/mL, respectivamente. Já a acetogenina jahnonacina apresentou menor LC50 contra HT-29 ($4,0 \times 10^{-3}$ µg/mL) (Colman-Saizarbitoria et al., 1999).

De caules de *A. montana* foram isoladas amidas ácidas, lignanas e aldeídos aromáticos para serem testados contra células HL-60 e P-388 (leucemia), KB (nasofaringe), A-549 (pulmão) e HT-29 (cólon). As amidas ácidas Np-cumaroiltiramina e N-trans-cafeoiltiliramina, a lignana (-)-siringaresinol e o aldeído aromático siringaldeído apresentaram efeito citotóxico apenas contra P-388 (2,26 µg/mL, 2,92 µg/mL, 0,67 µg/mL e 3,28 µg/mL, respectivamente). Já a amida ácida N-trans-feruloiltiramina, além de apresentar

citotoxicidade contra P-388 (7,97 µg/mL), foi citotóxica também contra HL-60 (2,90 µg/mL). Nas demais linhagens celulares testadas, os valores de ED50 foram ≥ 10 (Wu et al., 1995).

Os caules de *A. muricata* foram estudados em 3 trabalhos presentes nesta revisão e a mistura de caules e folhas por outros 2 trabalhos. Em Salempa *et al.* (2018), foi isolado dos caules de *A. muricata* a molécula 17,18-dihydroxy montecristina para ser testada contra células P-388 (leucemia), onde foi observado IC50 de 34,05 µg/mL. Em Foster et al., 2020, foi testado extrato de acetato de etila contendo acetogeninas contra células PC-3 e DU-145 (próstata) e acetogenina annonacina isolada contra células DU-145 (próstata). O resultado observado do extrato contendo acetogeninas contra PC-3 foi de inibição de 30% na viabilidade celular com 100 µg/mL. Já contra DU-145, o extrato contendo acetogeninas apresentou IC50 de $55,501 \pm 0,55$ µg/ml e annoacina isolada resultou em IC50 $0,0793 \pm 0,07$ µg/ml. Pieme *et al.* (2014) estudou caules, folhas e raízes de *A. muricata*, onde foi observado diferentes valores de IC50 contra células HL-60 (leucemia), sendo $49 \pm 3,2$ µg/mL (caule), $14 \pm 2,4$ µg/mL (folha) e $9 \pm 0,8$ µg/mL (raiz), indicando diferentes efeitos dos órgãos em relação a uma mesma linhagem celular.

Em relação aos trabalhos que estudaram caules e folhas de *A. muricata* misturados, Chamcheu *et al.* (2018) utilizou extrato contendo alcaloides e acetogeninas contra linhagens celulares UW-BCC1 e A-431 (pele), observando IC50 de 36,44 µg/mL contra UW-BCC1 e 73,36 µg/mL contra A-431, demonstrando variação no efeito do extrato contra diferentes linhagens celulares. Já estudo utilizando extrato de caule e folha contendo acetogeninas contra células PA-1 (ovário) observou diminuição na viabilidade de células PA-1 induzida pelo fator de crescimento epidérmico, indicando os efeitos inibitórios dos fatores de crescimento epidérmico pelas acetogeninas (Periyasamy et al., 2021).

De caules de *A. senegalensis* foram isolados diterpenos ent-cauranos e testados contra células A-549 (pulmão), MCF-7 (mama), HT-29 (cólon), A-498 (rim), PC-3 (próstata) e PACA-2 (pâncreas). O composto ácido ent-Kaur-16-en-19-óico apresentou menor IC50 para MCF-7 (1,0 µg/mL) em relação aos demais diterpenos e linhagens celulares testadas (Fatope et al., 1996).

Em caules de *A. squamosa* foram encontrados diterpenos ent-cauranos (Zhou et al., 2013), alcaloides, flavonoides, fenóis, taninos e quintonas (Awada et al., 2023) e acetogeninas (Hoop et al., 1996; Hoop et al., 1997; Hoop et al., 1998⁽¹⁾; Hoop et al., 1998⁽²⁾).

Em estudo de Zhou *et al.* (2013), foram isolados 3 diterpenos ent-cauranos para serem testados contra células 95-D (pulmão) e A-2780 (ovário). Os compostos (4a)-19-nor-ent-kaurane-4,16,17-triol e (4a,16a)-17-(acetyl-oxy)-19-nor-ent-kaurane-4,16-diol apresentaram IC50 maiores que 50 µg/mL para ambas as linhagens celulares e o composto 17-hydroxy-ent-kaur-15-en-19-al apresentou IC50 de 25,10 µg/mL para 95-D e 7,23 µg/mL para A-2780. Já o extrato contendo alcaloides, flavonoides, fenóis, taninos e quintonas foi testado contra células HCT-116 (côlon) e apresentou viabilidade celular de aproximadamente 30% a 180 µg/mL⁻¹ de extrato (Awada et al., 2023).

As acetogeninas squamotacina, molvizarina, bullatacina (Hoop et al., 1996), (2,4-cis e trans)-mosinone A, mosin B, mosin C, annoreticuina-9-one (Hoop et al., 1997), 4-deoxyannoreticuina, cis-4-deoxyannoreticuina, (2,4-cis e trans)-squamoxinone (Hoop et al., 1998⁽¹⁾), (2,4-cis e trans)-squamolinone, (2,4-cis e trans)-9-oxo-asimicinone e bullacina B (Hoop et al., 1998⁽²⁾) isoladas de caules de *A. squamosa* foram testadas contra A-549 (pulmão), MCF-7 (mama), HT-29 (côlon), A-498 (rim), PC-3 (próstata) e PACA-2 (pâncreas). Os menores ED50 para A-549 ($8,9 \times 10^{-7}$ µg/mL) e MCF-7 ($2,47 \times 10^{-7}$ µg/mL) foram com utilização da acetogenina bullacina B (Hoop et al., 1998⁽²⁾); já o menor ED50 para HT-29 ($1,00 \times 10^{-3}$ µg/mL) foi utilizando squamotacina (Hoop et al., 1996); e a acetogenina bullatacina apresentou os menores ED50 para A-498 ($4,85 \times 10^{-5}$ µg/mL), PC-3 ($<10^{-9}$ µg/mL) e PACA-2 ($<10^{-9}$ µg/mL) (Hoop et al., 1996).

Do extrato de caule e folha misturados de *A. squamosa* foram isolados os alcaloides coclaurina e 6,7-dimethoxy-1-(α -hydroxy-4-methoxybenzyl)-2-methyl-1, 2, 3, 4-tetrahydroisoquinolina para serem testados contra células MCF-7 (mama), HCT-116 (côlon) e Hep-G2 (fígado). Ambos os alcaloides, coclaurina e 6,7-dimethoxy-1-(α -hydroxy-4-methoxybenzyl)-2-methyl-1, 2, 3, 4-tetrahydroisoquinolina, apresentaram menores valores de IC50 contra Hep-G2, sendo 1,67 µg/mL e 5,19 µg/mL, respectivamente (Al-Ghazzawi, 2019).

De caules de *A. vepretorum* foram isolados diterpenos ent-cauranos para serem testados contra B16-F10 (pele), Hep-G2 (fígado), K562 e HL60 (leucemia) (Dutra et al., 2014), CT-116 (côlon), SF-295 (cérebro) e PC-3 (próstata) (Araújo et al., 2023). De acordo com Dutra et al., 2014, os diterpenos ent-cauranos ent-3 β -hidroxi-kaur-16-en-19-al e ent-3 β -hidroxi-kaur-16-eno foram os mais citotóxicos, apresentando menores valores de IC50 contra

K562 (2,49 µg/mL e 2,94 µg/mL, respectivamente) e HL60 (9,92 µg/mL e 9,86 µg/mL, respectivamente). Já nos resultados observados por Araújo *et al.* (2023), todos os compostos testados apresentaram baixa atividade citotóxica, pois a inibição do crescimento celular inferior a 75% contra todas as linhagens celulares testadas.

Da mistura de caule e folha de *Annona atemoya*, foram identificados os terpenos espatulenol e octadecanal como compostos majoritário. Tal extrato hexânico foi testado contra células HCT-116 (cólon), SF-295 (cérebro), OVCAR-8 (ovário) e HL-60 (leucemia), onde o maior percentual de inibição (91,77%) foi observado contra células SF-295 (Rabelo *et al.*, 2021⁽²⁾).

2.5.3 Raízes

Em relação aos trabalhos envolvendo raízes, foram encontrados 7 estudos que testaram extratos e/ou compostos isolados deste órgão vegetal contra linhagens de células cancerígenas.

Foram estudadas raízes das espécies *A. cherimola*, *A. coriacea*, *A. muricata*, *A. purpurea*, *A. reticulata* e *A. salzmannii*. Foram encontrados alcaloides, acetogeninas, carboidratos, proteínas, flavonoides e polifenóis.

Em estudo realizado com *A. cherimola*, foram testadas frações do extrato de raiz, bem como os alcaloides coritenchina e isocoreximina. Todas as frações apresentaram ação citotóxica contra células de K-562 (leucemia), U-251 (cérebro), PC-3 (próstata), HCT-15 (cólon) e mama (MCF-7). Em relação aos alcaloides testados isoladamente, coritenchina apresentou menor IC50 contra MCF-7 ($2,4 \pm 0,7$ µM) e isocoreximina apresentou valores > 100 (µM) contra todas as linhagens celulares testadas, indicando maior citotoxicidade de coritenchina em relação a isocoreximina contra tais linhagens (Martínez-Vázquez *et al.*, 2005).

De raízes de *A. coriacea* foram isoladas as acetogeninas coriadienina, bisepoxicoriadienina, coriacina, 4-desoxicoriacina e gigantetronenina para serem testadas contra linhagem celular KB (nasofarínge). A acetogenina bisepoxicoriadienina foi que apresentou menor ED50 contra KB ($2,5 \times 10^{-7}$ µg/mL) (Silva *et al.*, 1996).

De raízes de *A. muricata* foram isolados os alcaloides (+)-coclaurina, (+)-reticulina, argentina, aterosperminina e (+)-xilopina para serem testados contra as células HL-60 (leucemia), A-549 (pulmão) e Hep-G2 (fígado). O alcaloide mais citotóxico contra as três linhagens celulares foi (+)-xilopina, exibindo os valores de IC50 mais baixos (variando de aproximadamente 20–80 μ M) (Nugraha et al., 2021). Outro estudo realizado com *A. muricata* investigou o efeito do extrato etanólico de suas raízes, onde identificaram polifenóis e flavonoides, contra HL-60 (leucemia). Foi observado maior efeito citotóxico do extrato das raízes, com IC50 de $9 \pm 0,8 \mu\text{g/mL}$, em relação aos extratos de folhas ($14 \pm 2,4 \mu\text{g/mL}$) e caule ($49 \pm 3,2 \mu\text{g/mL}$), onde também foram encontrados polifenóis e flavonoides (Pieme et al., 2014), sugerindo que a presença de outras moléculas possa estar relacionada ao efeito citotóxico de suas raízes.

Em estudo com *A. purpurea*, foram isoladas as acetogeninas annopurpuricina A, B, C, D e E de suas raízes e testadas contra células MSTO-211H (mesotélio), HeLa (útero) e Hep-G2 (fígado). Para MSTO-211H o menor GI50 foi observado com a utilização da acetogenina annopurpuricina B ($6,9 \pm 1,9 \text{ nM}$), já para HeLa e Hep-G2 os menores GI50 foram observados com annopurpuricina A e B (HeLa: annopurpuricina A - $0,06 \pm 0,01 \text{ nM}$ e annopurpuricina B - $0,09 \pm 0,02 \text{ nM}$; Hep-G2: annopurpuricina A - $0,45 \pm 0,16 \text{ nM}$ e annopurpuricina B - $0,66 \pm 0,09 \text{ nM}$) (Hernández-Fuentes et al., 2019).

Em extrato de raízes de *A. reticulata* testado contra células A-549 (pulmão), K-562 (leucemia), HeLa (útero) e MDA-MB (mama) foram identificados alcaloides, acetogeninas, carboidratos, proteínas e flavonoides. Os valores de IC50 variaram entre 34,2 e 39,1 $\mu\text{g/mL}$ (A-549 – $34,2 \pm 2,52 \mu\text{g/mL}$, K-562 – $38,4 \pm 3,18 \mu\text{g/mL}$, HeLa – $36,7 \pm 1,19 \mu\text{g/mL}$ e MDA-MB – $39,1 \pm 3,17 \mu\text{g/mL}$) (Suresh et al., 2011), indicando que o extrato etanólico de raiz de *A. reticulata* tem ação citotóxica semelhante contra tais linhagens celulares.

De raízes de *A. salzmanii* foi isolada a acetogenina salzmanina e testada contra linhagem celular KB (nasofaringe), apresentando ED50 de $0,1 \times 10^{-4} \mu\text{g/mL}$ (Queiroz et al., 1999⁽¹⁾).

2.5.4 Frutos

Os frutos foram estudados em 22 trabalhos presentes nesta revisão, sendo frutos das espécies *A. cacans*, *A. cherimola*, *A. crassiflora*, *A. glabra*, *A. muricata* e *Annona atemoya*.

Extrato de frutos de *A. cacans* contendo acetogeninas e flavonoides testado contra células U-251 (cérebro), MCF-7(mama), NCI/ADR-RES e OVCAR-38 (ovário), NCI-H460 (pulmão), PC-3 (próstata), HT-29 (cólon), K-562 (leucemia) e 786-0 (rim), foi mais citotóxico contra células K562 (GI50: 6,10 µg/mL) e OVCAR-3 (GI50: 8,8µ g/mL) em relação as demais linhagens testadas. A acetogenina anoreticuína-9-ona isolada dos fruto de *A. cacans* também apresentou maior citotoxicidade contra OVCAR-3 (GI50: 6,4 µg/mL) e valores de GI50 $\geq$ 23,65 µg/mL contra todas as outras linhas celulares testadas (Volobuff et al., 2019).

De frutos de *A. cherimola* foi realizado extrato contendo polifenóis, flavonoides e taninos e testado contra células CRL-1596 (linfoma). Tal extrato a 125 µg/ml levou a morte de 90% a 95% das células (Al-Shaya et al., 2020).

Extrato de frutos de *A. crassiflora* contendo compostos fenólicos e taninos foi testado contra células U-251 (cérebro), MCF-7 (mama), NCI/ADR-RES e OVCAR-3 (ovário), NCI-H460 (pulmão), PC-3 (próstata), HT-29 (cólon) e K-562 (leucemia). Tal extrato foi mais ativo contra U-251 em relação às demais células testadas, apresentando atividade citostática com 37,64 µg/mL (Prado et al., 2020). Já Justino *et al.* (2021), relataram a presença de alcaloides e acetogeninas nos frutos de *A. crassiflora*, e utilizaram extrato rico em tais moléculas em teste contra células Hep-G2 (fígado), onde observaram resultado dependente da dose de extrato utilizada, chegando à aproximadamente 12% de células viáveis com 500 µg/mL⁻¹ de extrato. Carvalho *et al.* (2022) também relataram a presença de alcaloides e acetogeninas em frutos de *A. crassiflora*, bem como de flavonoides e ácidos fenólicos. O extrato contendo tais moléculas foi testado contra células U-251 (cérebro), MCF-7 (mama), PC-3 (próstata), OVCAR-3 (ovário), HT-29 (cólon) e Hep-G2 (fígado), onde o menor GI50 foi observado contra U-251 (21,34 µg/mL), resultado semelhante ao observado por Prado *et al.* (2020), que também observou maior citotoxicidade do extrato de frutos de *A. crassiflora* contra U-251.

Em frutos de *A. glabra* foi relatada a presença da acetogenina annomontacina (Chen et al., 2004), do glicosídeo ent-caurano annoglabasina H (Anh et al., 2014) e de icariside D2 (Hien et al., 2016). A acetogenina annomontacina foi testada contra células Hep-G2 (fígado) e levou ao aumento do dano ao DNA, indicando que annomontacina produz eventos apoptóticos (Chen et al., 2004). Annoglabasina H foi testada contra células LU-1 (pulmão), MCF-7 (mama), SK-Mel-2 (pele) e KB (nasofaringe) apresentou IC₅₀ variando entre 3,7 μM e 4,6 μM, indicando citotoxicidade similar frente as linhagens celulares testadas (Anh et al., 2014). A molécula icariside D2 foi testada contra célula HL-60 (leucemia) e apresentou IC₅₀ de $9.0 \pm 1.0 \mu\text{M}$ (Hien et al., 2016).

Em extratos de frutos de *A. muricata* foram encontrados acetogeninas, taninos, cumarinas, alcaloides, quinonas, flavonoides, saponinas, fenois, esteroides, terpenos, glicosídeos, carboidratos (González-Pedroza et al., 2021; Araujo-Padilla et al., 2022; Daddiouaissa et al., 2021; Sabapati et al., 2019; Prasad et al., 2020), carbonato de dietila, 4-acetoxi-2,11-dodecadieno e ácido hexadecanóico (Almutairi et al., 2023). Foram realizados testes contra células MCF-7, MDA-MB-231 e MDA-MB-468 (mama), HCT-116 e HT-29 (cólon), A-375 (pele), HeLa (útero), Hep-G2 (fígado) e A-549 (pulmão) (González-Pedroza et al., 2021; Araujo-Padilla et al., 2022; Daddiouaissa et al., 2021; Sabapati et al., 2019; Prasad et al., 2020; Almutairi et al., 2023). Dentre os resultados encontrados, o menor IC₅₀ (10,56 μg/ml) foi do extrato contendo acetogeninas, alcaloides, flavonoides, taninos e saponinas contra HT-29 (Daddiouaissa et al., 2021).

Dos frutos de *A. muricata* foram isoladas as acetogeninas muricinas J, K e L (Sun et al., 2014), muricina M e N, muricenina (Sun et al., 2016), annonamuricinas A, B, C e D e annonacina (Sun et al., 2017), para serem testadas contra células PC-3 (próstata). As acetogeninas mais citotóxicas contra PC-3 são muricina K (crescimento celular de 0-10% à 20 μg/ml) (Sun et al., 2014), muricina N (crescimento celular de 0-10% à 20 μg/ml) (Sun et al., 2016) e annonamuricina C (inibição de 97,7% do crescimento celular à 20 μg/ml) (Sun et al., 2017).

Em extratos de frutos de *A. squamosa* foram identificados diterpenos ent-cauranos (Joy et al., 2008), compostos fenólicos, flavonoides, polissacarídeos sulfatados, taninos, terpenos (Shehata et al., 2021) e ácidos graxos (Chen et al., 2022). Foram realizados testes contra células DL (linfoma), HeLa (útero) (Joy et al., 2008), CACO-2 (cólon), PC-3

(próstata), Hep-G2 (fígado), MCF-7 (mama) (Shehata et al., 2021) e SMMC-7721 (fígado) (Chen et al., 2022). Frente aos testes realizados, a maior citotoxicidade foi observada contra DL, onde 1,65 µg/ml do extrato contendo diterpenos ent-cauranos exibiram mais de 50% de citotoxicidade às 24h) (Joy et al., 2008).

Dos frutos de *Annona atemoya* foi isolada a acetogenina bullatacina (Chih et al., 2001) e extraído seu óleo essencial (Rabelo et al., 2021⁽²⁾). Bullatacina foi testada contra células Hep2.2.15 (fígado), onde 10^{-1} µM inibiu significativamente a proliferação celular, diminuindo de 100% para 30-40% após 24h (Chih et al., 2001). O óleo essencial dos frutos de *Annona atemoya*, que possui linalool como composto majoritário, foi testado contra células HCT-116 (cólon), SF-295 (cérebro), OVCAR-8 (ovário) e HL-60 (leucemia), apresentando maior porcentagem de inibição do crescimento celular contra HCT-116 (49,67%) (Rabelo et al., 2021⁽²⁾).

2.5.5 Sementes

As sementes foram estudadas em 57 artigos desta revisão. Foram estudadas sementes de *A. cherimola*, *A. cornifolia*, *A. crassiflora*, *A. diversifolia*, *A. glabra*, *A. globiflora*, *A. montana*, *A. muricata*, *A. purpurea*, *A. reticulata*, *A. scleroderma*, *A. spinescens*, *A. spraguei*, *A. squamosa* e *Annona atemoya*.

Extratos de sementes de *A. cherimola* foram testados contra linhagens de células cancerígenas, porém a maior citotoxicidade foi observada quando foram utilizados compostos isolados.

Acetogeninas isoladas de sementes de *A. cherimola* foram testados contra células A-549 (pulmão), MCF-7 (mama), HT-29 (cólon), A-498 (rim), PC-3 (próstata) e MIA PACA-2 (pâncreas) (Woo et al., 1999⁽¹⁾, Woo et al., 1999⁽²⁾, Kim et al., 2001), bem como ciclopeptídeos isolados foram testados contra células KB (nasofaringe) (Wélé et al., 2004, Wélé et al., 2005). As células A-549 e MIA PACA-2 apresentaram menores ED50 ($1,88 \times 10^{-3}$ µg/mL e $5,22 \times 10^{-7}$ µg/mL, respectivamente) quando tratadas com a mistura da acetogeninas (2,4)-cis e trans-isoannonacinas (Woo et al., 1999⁽¹⁾). Já as células MCF-7 e HT-29 apresentaram menores de ED50 ($4,06 \times 10^{-6}$ µg/mL e $2,49 \times 10^{-6}$ µg/mL, respectivamente) quando submetidas ao tratamento com annocherimolina, enquanto A-498

e PC-3 tiverem menores ED50 ($6,88 \times 10^{-4}$ µg/mL e $5,39 \times 10^{-6}$ µg/mL, respectivamente) quando tratadas com annomolina (Kim et al., 2001). Os ciclopeptídeos cherimolaciclopeptídeo C (Wélé et al., 2004), cherimolaciclopeptídeo E e cherimolaciclopeptídeo F (Wélé et al., 2005) testados isoladamente contra células KB apresentaram IC50 de 0,072 µM, 0.017 µM e 0.06 µM, respectivamente.

Frente aos estudos realizados com sementes de *A. cornifolia* (Lima et al., 2012⁽¹⁾, Lima et al., 2012⁽²⁾, Lima et al., 2013, Lima et al., 2014), os menores valores de IC50 foram observados contra células MCF-7 (mama) tratadas com acetogeninas annofolina e glaucanisina (IC50 de $< 3,0 \times 10^{-1}$ µM para ambas as acetogeninas contra MCF-7) (Lima et al., 2014).

Extrato de sementes de *A. crassiflora* contendo compostos fenólicos e taninos foi testado contra células U-251 (cérebro), MCF-7 (mama), NCI/ADR-RES e OVCAR-3 (ovário), NCI-H460 (pulmão), PC-3 (próstata), HT-29 (cólon) e K-562 (leucemia), apresentando maior citotoxicidade contra células NCI/ADR-RES, com valor de TGI de 5,36 µg/mL (Prado et al., 2020). Já o policetídeo araticulina isolado de sementes de *A. crassiflora* e testado contra células A-549 (pulmão), HT-29 (cólon), MCF-7 (mama), RPMI-7951 (pele) e U-251 (cérebro), apresentando menor ED50 contra células RPMI-7951 (10^{-3} µg mL⁻¹) (Santos et al., 1996).

De sementes de *A. diversifolia* foram isoladas as acetogeninas laherradurin e cherimolina-2 e testadas contra células HeLa (útero) e SW-480 (cólon). A acetogenina laherradurin apresentou menores valores de IC50 para HeLa e SW-480 (0,015 µg/mL para ambas as linhagens celulares), em relação à cherimolina-2 (Schlie-Guzmán et al., 2009).

Já a acetogenina isodesacetilavaricina isolada de sementes de *A. glabra*, testada contra células A-431 (pele), não apresentou efeito significativo, não afetando a proliferação celular (Wu et al., 2012).

Ciclopeptídeos squamina C, D, E e F isolados de sementes de *A. globiflora* foram testados contra células DU-145 (próstata) e HeLa (útero). Contra células DU-145, o ciclopeptídeo mais citotóxico foi squamina F, com IC50 de $8,8 \pm 3,77$ µM, enquanto para células HeLa, a maior citotoxicidade foi observada quando tratadas com squamina D, com IC50 de $10,9 \pm 1,88$ µM (Sosa-Rueda et al., 2022).

Frente a trabalhos que estudaram o efeito de acetogeninas isoladas de sementes de *A. montana* contra linhagens de células cancerígenas (Liaw et al., 2004⁽¹⁾, Liaw et al., 2004⁽²⁾, Liaw et al., 2005), a maior citotoxicidade foi observada com a acetogenina cis-annoreticuina contra células Hep-G2 (fígado), com valor de ED50 de 0,0024 µg/mL (Liaw et al., 2004⁽¹⁾).

Em relação aos trabalhos realizados com sementes de *A. muricata*, foi observada maior citotoxicidade nos compostos isolados das sementes do que nos extratos de sementes. A maior citotoxicidade foi observada com a acetogenina cis-annonacina contra célula HT-29 (cólon), com valor de IC50 de $1,0 \times 10^{-8}$ µg/mL (Rieser et al., 1996).

Acetogeninas isoladas de sementes de *A. purpurea* foram testadas contra células A-549 (pulmão), MCF-7 (mama), HT-29 (cólon), A-498 (rim), PC-3 (próstata) e PACA-2 (pâncreas) (Chavez et al., 1998, Chavez et al., 1999). Os menores ED50 foram observados com as acetogeninas annoglaucina (Chavez et al., 1999) e purpurediolina (Chavez et al., 1998) contra células HT-29 (ED50 $<10^{-7}$ para ambas as acetogeninas).

De sementes de *A. reticulata* foram isoladas acetogeninas para serem testadas contra células cancerígenas (Chang et al., 1998, Yuan et al., 2003, Yuan et al., 2006, Duval et al., 2005), onde a mais citotóxica foi a acetogenina squamocina contra células KB (nasofaringe) (IC50 $2,6 \times 10^{-14}$ nM) (Duval et al., 2005).

De sementes de *A. scleroderma* foram isolados os ciclopeptídeos sclerin e ciclosenegalina A para serem testados contra células DU-145 (próstata), onde foi observada maior citotoxicidade de sclerin (IC50 $27,3 \pm 4,19$ µM) em relação ao ciclosenegalina A (IC50 $54,9 \pm 2,35$ µM) (Cen-Pacheco et al., 2019).

As acetogeninas carolinas A, B e C e squamocina isoladas de sementes de *A. spinescens* foram testadas contra células KB (nasofaringe), apresentando menor ED50 com carolinas A (10^{-7} µg/ml) (Queiroz et al., 1998).

Extratos de sementes de *A. squamosa* foram testados contra linhagens de células cancerígenas, onde a maior citotoxicidade foi observada em extrato contendo acetogeninas 12,15-cis-squamostatina-A e bullatacina contra células MCF-7 (mama) e Hep-G2 (fígado) (IC50 $2,5 \times 10^{-1}$ µg/mL e $3,6 \times 10^{-1}$ µg/mL, respectivamente) (Chen et al., 2012⁽²⁾). Em relação aos estudos que isolaram acetogeninas de semente de *A. squamosa* para serem testadas contra células cancerígenas, a maior citotoxicidade foi observada com acetogenina squamostanina-B contra PC-3 (próstata) (ED50 $7,33 \times 10^{-4}$ µg/mL) (Yang et al., 2009).

Acetogeninas isoladas de sementes de *Annona atemoya* foram testadas contra células Hep-G2 e Hep2.2.15 (fígado), KB (nasofarínge) e CCM-2 (cólon), onde a maior citotoxicidade foi observada contra células Hep-G2 (ED50 $9,7 \times 10^{-5}$ µg/mL) tratadas com bullatacina (Chang et al., 1999). Estudo realizado por Chiu *et al.* (2003) também testou bullatacina contra células Hep2.2.15 (fígado), onde foi observado 75% de apoptose celular à 1,0 µM de bullatacina.

2.7 CONCLUSÃO

Com a presente revisão sistemática foi possível concluir existe variação na atividade citotóxica dos diferentes órgãos vegetais das espécies de *Annona* estudadas frente as várias linhagens de células cancerígenas testadas, indicando que a quimiodiversidade de cada órgão de cada espécie, confere as características citotóxicas de determinado extrato, atuando de maneira diferente frente as diversas linhagens celulares. Não foi possível observar uma relação organo-específica com a citotoxicidade relatada nos trabalhos presentes nesta revisão, porém nenhum estudo realizou comparações com diversos órgãos e diversas espécies nas mesmas condições para que essa relação fosse de fato avaliada. Tendo em vista o cenário de 166 espécies existentes no gênero *Annona*, onde apenas 29 tiveram seus extratos e/ou compostos estudados em relação à sua atividade anticancerígena, e unicamente *A. muricata* possui estudos com todos os seus órgãos vegetais (exceto flores), os resultados promissores que foram relatados até então sugerem que novas pesquisas devem ser realizadas, a fim de aprofundar a investigação das espécies de *Annona* e dos diferentes órgãos vegetais visando a bioprospecção de compostos em fontes menos exploradas.

2.8 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Ahmed, A. L.; Bassem, S. E. M.; Mohamed, Y. H.; Gamila, M. W. Cytotoxic essential oil from *Annona sengalensis* Pers. leaves. *Pharmacognosy Research*, 2, 4, 211-4, 2010. DOI:10.4103/0974-8490.69105

Ajaiyeoba, E.; Falade, M.; Ogbole, O.; Okpako, L.; Akinboye, D. In Vivo Antimalarial and Cytotoxic Properties of *Annona senegalensis* Extract. *Afr. J. Trad. CAM*, 3, 1, 137 - 141, 2006. ISSN 0189-6016

Akpan, U. M.; Pellegrini, M.; Salifu, A. A.; Obayemi, J. D.; Ezenwafor, T.; Browe, D.; Ani, C. J.; Danyuo, Y.; Dozie-Nwachukwu, S.; Odusanya, O. S.; Freeman, J.; Soboyejo, W. O. In vitro studies of *Annona muricata* L. extract-loaded electrospun scaffolds for localized treatment of breast cancer. *Journal of Biomedical Materials Research*, 109, 12, 2041-2056, 2021. <https://doi.org/10.1002/jbm.b.34852>

Al-ghazzawi, A. M.; Anti-cancer activity of new benzyl isoquinoline alkaloid from Saudi plant *Annona squamosa*. *BMC Chemistry* 13, 13, 2019. <https://doi.org/10.1186/s13065-019-0536-4>

Al-Nemari, R.; Al-Senaïdy, A.; Semlali, A.; Ismael, M.; Badjah-Hadj-Ahmed, A. Y.; Bacha, A. B. GC-MS profiling and assessment of antioxidant, antibacterial, and anticancer properties of extracts of *Annona squamosa* L. leaves. *BMC Complementary Medicine and Therapies*, 20, 296, 2020. <https://doi.org/10.1186/s12906-020-03029-9>

Al-Shaya, H. M.; Li, H.; Beg, O. U.; Hamama, A. A.; Witiak, S. M.; Kaseloo, P.; Siddiqui, R. A. Phytochemical profile and antioxidation activity of *Annona* fruit and its effect on lymphoma cell proliferation. *Food Science & Nutrition*, 8, 58–68, 2020. <https://doi.org/10.1002/fsn3.1228>

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. The inhibitory and anticancer properties of *Annona squamosa* L. seed extracts. *Braz J Biol.*, 13, 82, 2023. doi: 10.1590/1519-6984.268250

Almeida, J. R. G. S.; Araújo, C. S.; Pessoa, C. O.; Costa, M. P.; Pacheco, A. G. M. Atividade antioxidante, citotóxica e antimicrobiana de *Annona vepretorum* MART. (Annonaceae).

Revista brasileira de fruticultura, 36, 1, 258-264, 2014. DOI:10.1590/S0100-29452014000500030

Almutairi, B. O.; Mater, A. S.; Abutaha, N.; Almutairi, M. H. In vitro antiproliferative efficacy of *Annona muricata* seed and fruit extracts on several cancer cell lines. *Open Chemistry*, 21, 1, 2023. <https://doi.org/10.1515/chem-2022-0350>

Ammoury, C.; Younes, M.; El Khoury, M.; Hodroj, M. H.; Haykal, T.; Nasr, P.; Sily, M.; Taleb, R. I.; Sarkis, R.; Khalife, R.; Rizk, S. The pro-apoptotic effect of a Terpene-rich *Annona cherimola* leaf extract on leukemic cell lines. *BMC Complementary and Alternative Medicine*, 19, 365, 2019. <https://doi.org/10.1186/s12906-019-2768-1>

Anh, H. L. T.; Hien, N. T. T.; Hang, D. T. T.; Ha, T. M.; Nhiem, N. X.; Hien, T. T. T.; Thu, V. K.; Thao, D. T.; Minh, C. V.; Kiem, P. V. Ent-Kaurane Diterpenes from *Annona glabra* and Their Cytotoxic Activities. *Natural Product Communications*, 9, 12, 1681-2, 2014. doi:10.1177/1934578x1400901204

Artanti, A. N.; Astirin, O. P.; Prayito, A.; Fisma, R.; Prihapsara, F. Synergistic Cytotoxicity Effect by Combination Treatment of Polyketide Derivatives from *Annona muricata* Linn Leaves and Doxorubicin as Potential Anticancer Material on Raji Cell Line. *IOP Conf. Ser.: Mater. Sci. Eng.*, 333, 012067, 2018. doi:10.1088/1757-899X/333/1/012067

Artanti, A. N.; Astirin, O. P.; Prayito, A.; Widiyaningsih, R. F.; Prihapsara, F. Polyketide Derivatives from *Annona muricata* Linn Leaves as Potencial Anticancer Material by Combination Treatment With Doxorubicin on Hela Cell Line. *IOP Conf. Series: Materials Science and Engineering*, 176, 012002, 2017. doi:10.1088/1757-899X/176/1/012002

Araujo-Padilla, X.; Ramón-Gallegos, E.; Díaz-Cedillo, F.; Silva-Torres, R. Astragalin identification in graviola pericarp indicates a possible participation in the anticancer activity of pericarp crude extracts: In vitro and in silico approaches. *Arabian Journal of Chemistry*, 15, 4, 103720, 2022. <https://doi.org/10.1016/j.arabjc.2022.103720>

Araújo, C. S.; Nery, D. A.; Oliveira, A. P.; Oliveira-Júnior, R. G.; Rolim, L. A.; Lopes, N. P.; Silva, M. F. S.; Pessoa, C. O.; Braz-Filho, R.; Dutra, L. M.; Tavares, J. F.; Abreu, L. S.; Silva, M. S.; Almeida, J. R. G. S. New ent-kaurene-type nor-diterpene and other compounds isolated from *Annona vepretorum* Mart. (Annonaceae). *Natural Product Research*, 37, 9, 1565-1572, 2023. <https://doi.org/10.1080/14786419.2022.2027408>

Awada, N.; Ayoub, A.; Jaber, A.; Ibrahim, F.; Ghotmi, N. E.; Cheble, E. Evaluation of the Anticancer, Anti-Inflammatory, and Antioxidant Properties of Various Extracts of *Annona Squamosa* L. *Pharmaceutical Sciences* 29, 3, 2023. DOI:10.34172/PS.2023.5

Barrachina, I.; Royo, I.; Baldoni, H. A.; Chahboune, N.; Suvire, N. D. F.; Zafra-Polo, M. C.; Bermejo, A.; El Aouad, N.; Cabedo, N.; Saez, J.; Tormo, J. R.; Enriz, R. D.; Cortes, D. New antitumoral acetogenin 'Guanacone type' derivatives: isolation and bioactivity. Molecular dynamics simulation of diacetyl-guanacone. *Bioorg Med Chem.*, 1, 15, 13, 4369-81, 2007. doi: 10.1016/j.bmc.2007.04.039

Baussanne, I.; Schwardt, O.; Royer, J.; Pichon, M.; Figadere, B.; Cavé, A. Synthesis of azamuricatacin: an analogue of the bioactive muricatacin an acetogenin of Annonaceae. *Tetrahedron Letters*, 38, 13, 2259-2262, 1997. [https://doi.org/10.1016/S0040-4039\(97\)00292-X](https://doi.org/10.1016/S0040-4039(97)00292-X)

Bomfim, L. M.; Menezes, L. R. A.; Rodrigues, A. C. B. C.; Dias, R. B.; Rocha, C. A. G.; Soares, M. B. P.; Neto, A. F. S.; Nascimento, M. P.; Campos, A. F.; Silva, L. C. R. C.; Costa, E. V.; Bezerra, D. P. Antitumour Activity of the Microencapsulation of *Annona vepretorum* Essential Oil. *Basic e Clinical Pharmacology e Toxicology*, 118, 3, 171-246, 2016. <https://doi.org/10.1111/bcpt.12488>

Brito, M. T.; Ferreira, R. C.; Beltrão, D. M.; Moura, A. P. G.; Xavier, A. L.; Pita, J. C. L. R.; Batista, T. M.; Longato, G. B.; Ruiz, A. L. T. G.; Carvalho, J. E.; Medeiros, K. C. P.; Santos, S. G.; Costa, V. C. O.; Tavares, J. F.; Diniz, M. F. F. M.; Sobral, M. V. Antitumor

activity and toxicity of volatile oil from the leaves of *Annona leptopetala*. *Revista Brasileira de Farmacognosia*, 28, 5, 602-609, 2018. <https://doi.org/10.1016/j.bjp.2018.06.009>

Calzada, F.; Merlin-Lucas, V. I.; Valdes, M.; Solares-Pascasio, J. I.; Garcia-Hernandez, N.; Pina-Jimenez, E.; Velazquez, C.; Barbosa, E.; Yepez-Mulia, L.; Ordoñez-Razo, R. M. Secondary metabolites and biological properties of *Annona muricata*. *Revista Brasileira de Farmacognosia*, 30, 305–311, 2020. <https://doi.org/10.1007/s43450-020-00012-w> ⁽¹⁾

Calzada, F.; Ramirez-Santos, J.; Valdes, M.; Garcia-Hernandez, N.; Pina-Jiménez, E.; Ordoñez-Razo, R. M. Evaluation of Acute Oral Toxicity, Brine Shrimp Lethality, and Antilymphoma Activity of Geranylgeraniol and *Annona macrophyllata* Leaf Extracts. *Revista Brasileira de Farmacognosia*, 30, 301–304, 2020. <https://doi.org/10.1007/s43450-020-00014-8> ⁽²⁾

Carrillo, M. G.; Callejas, G. M. M.; Zambrano, C. A. C.; Bravo, V. R. Antiproliferative activity of total extracts from *Annona squamosa*, *Petiveria alliacea* and *Punica granatum* on cancer cell lines. *Pharmacology Online* , 3, 7-18, 2020. ISSN: 1827-8620

Carvalho, N. C. C.; Monteiro, O. S.; Rocha, C. Q.; Longato, G. B.; Smith, R. E.; Silva, J. K. R.; Maia, J. G. S. Phytochemical Analysis of the Fruit Pulp Extracts from *Annona crassiflora* Mart. and Evaluation of Their Antioxidant and Antiproliferative Activities. *Foods*, 1, 14, 2079, 2022. <https://doi.org/10.3390/foods11142079>

Cascaes, M. M.; Carneiro, O. S.; Nascimento, L. D.; Moraes, A. A. B.; Oliveira, M. S.; Cruz, J. N.; Guilhon, G. M. S. P.; Andrade, E. H. A. Essential Oils from Annonaceae Species from Brazil: A Systematic Review of Their Phytochemistry, and Biological Activities. *Int. J. Mol. Sci.*, 22, 12140, 2021. <https://doi.org/10.3390/ijms222212140>

Cascaes, M. M.; Silva, S. G.; Cruz, J. N.; Oliveira, M. S.; Oliveira, J.; Moraes, A. A. B.; Costa, F. A. M.; Costa, K. S.; Nascimento, L. D.; Andrade, E. H. A. First report on the *Annona exsucca* DC. Essential oil and in silico identification of potential biological targets

of its major compounds. *Natural Product Research*, 36, 15, 4009–4012, 2022. <https://doi.org/10.1080/14786419.2021.1893724>

Cen-Pacheco, F.; Valerio-Alfaro, G.; Santos-Luna, D.; Fernández, J. J. Sclerin, a New Cytotoxic Cyclononapeptide from *Annona scleroderma*. *Molecules*, 24, 554, 2019. <https://doi.org/10.3390/molecules24030554>

Chamcheu, J. C.; Rady, I.; Chamcheu, R. C. N.; Siddique, A. B.; Bloch, M. B.; Banang Mbeumi, S.; Babatunde, A. S.; Uddin, M. B.; Noubissi, F. K.; Jurutka, P. W.; Liu, Y. Y.; Spiegelman, V. S.; Whitfield, G. K.; El Sayed, K. A. Graviola (*Annona muricata*) Exerts Anti-Proliferative, Anti-Clonogenic and Pro-Apoptotic Effects in Human Non-Melanoma Skin Cancer UW-BCC1 and A431 Cells In Vitro: Involvement of Hedgehog Signaling. *Int. J. Mol. Sci.*, 19, 1791, 2018. <https://doi.org/10.3390/ijms19061791>

Chan, W. J.; McLachlan, A. J.; Hanrahan, J. R.; Harnett, J. E. The safety and tolerability of *Annona muricata* leaf extract: a systematic review. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, 72, 1-16, 2020. doi: 10.1111/jphp.13182

Chang, F.; Chen, J.; Chiu, H.; Wu, M.; Wu, Y. Acetogenins from seeds of *Annona reticulata*. *Phytochemistry*, 47, 6, 1057-1061, 1998. [https://doi.org/10.1016/S0031-9422\(98\)80072-1](https://doi.org/10.1016/S0031-9422(98)80072-1)

Chang, F.; Chen, J.; Lin, C.; Chiu, H.; Wu, M.; Wu, Y. Bioactive acetogenins from the seeds of *Annona atemoya*. *Phytochemistry*, 51, 7, 883-889, 1999. [https://doi.org/10.1016/S0031-9422\(99\)00142-9](https://doi.org/10.1016/S0031-9422(99)00142-9)

Chang, F.; Wu, Y. Novel Cytotoxic Annonaceous Acetogenins from *Annona muricata*. *J. Nat. Prod.*, 64, 7, 925–931, 2001. <https://doi.org/10.1021/np010035s>

Chatrou, L. W. The Annonaceae and the Annonaceae project: A brief overview of the state of affairs. *Acta Hort.*, 497, 1999.

Chávez, D.; Mata, R. Purpuracenin: a new cytotoxic adjacent bis-tetrahydrofuran annonaceous acetogenin from the seeds of *Annona purpurea*. *Phytochemistry*, 50, 5, 823-828, 1999. [https://doi.org/10.1016/S0031-9422\(98\)00553-6](https://doi.org/10.1016/S0031-9422(98)00553-6)

Chávez, D.; Mata, R. Purpurediolin and Purpurenin, Two New Cytotoxic Adjacent Bis-tetrahydrofuran Annonaceous Acetogenins from the Seeds of *Annona purpurea*. *J. Nat. Prod.*, 61, 5, 580–584, 1998. <https://doi.org/10.1021/np970410+>

Chen, C.; Hsieh, T.; Liu, T. Chern, C.; Hsieh, P.; Chen, C. Annoglabayin, a Novel Dimeric Kaurane Diterpenoid, and Apoptosis in Hep G2 Cells of Annomontacin from the Fruits of *Annona glabra*. *J. Nat. Prod.*, 67, 11, 1942–1946, 2004. <https://doi.org/10.1021/np040078j>

Chen, Y.; Chen, J.; Li, X. Cytotoxic Bistetrahydrofuran Annonaceous Acetogenins from the Seeds of *Annona squamosa*. *J. Nat. Prod.*, 74, 11, 2477–2481, 2011. <https://doi.org/10.1021/np200708q>

Chen, Y.; Chen, J.; Wang, Y.; Xu, S.; Li, X. Six cytotoxic annonaceous acetogenins from *Annona squamosa* seeds. *Food Chemistry*, 135, 3, 960-966, 2012. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2012.05.041> ⁽¹⁾

Chen, Y.; Li, F.; Zhu, X.; Chen, J.; Li, X. Chemical composition and anti-hepatoma effect of *Annona squamosa* L. pericarp oil. *Natural Product Research*, 36, 1, 401-404, 2022. <https://doi.org/10.1080/14786419.2020.1765346>

Chen, Y.; Xu, S.; Chen, J.; Wang, Y.; Xu, H.; Fan, N.; Li, X. Anti-tumor activity of *Annona squamosa* seeds extract containing annonaceous acetogenin compounds. *Journal of Ethnopharmacology*, 142, 2, 462-466, 2012. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2012.05.019> ⁽²⁾

Chih, H.; Chiu, H.; Tang, K.; Chang, F.; Wu, Y. Bullatacin, a potent antitumor annonaceous acetogenin, inhibits proliferation of human hepatocarcinoma cell line 2.2.15 by apoptosis

induction. *Life Sciences*, 69, 11, 1321-1331, 2001. [https://doi.org/10.1016/S0024-3205\(01\)01209-7](https://doi.org/10.1016/S0024-3205(01)01209-7)

Chiu, H.; Chih, T.; Hsian, Y.; Tseng, C.; Wu, M.; Wu, Y. Bullatacin, a potent antitumor Annonaceous acetogenin, induces apoptosis through a reduction of intracellular cAMP and cGMP levels in human hepatoma 2.2.15 cells. *Biochemical Pharmacology*, 65, 3, 319-327, 2003. [https://doi.org/10.1016/S0006-2952\(02\)01554-X](https://doi.org/10.1016/S0006-2952(02)01554-X)

Colman-Saizarbitoria, T.; Johnson, H. A.; Alali, Hopp, D. C.; Rogers, L. L.; McLaughlin, J. L. Annojahnin from *Annona jahnii*: a possible precursor of mono-tetrahydrofuran acetogenins. *Phytochemistry*, 49, 6, 1609-1616, 1998. [https://doi.org/10.1016/S0031-9422\(98\)00316-1](https://doi.org/10.1016/S0031-9422(98)00316-1)

Colman-Saizarbitoria, T.; Liu, X.; Hopp, D. C.; Johnson, H. A.; Alali, F. Q.; Rogers, L. L.; McLaughlin, J. L. Annodienin and Jahnnonacin: New Bioactive Nontetrahydrofuran Annonaceous Acetogenins from the Twigs of *Annona Jahnii*. *Natural Product Letters*, 14, 65-75, 1999. <https://doi.org/10.1080/10575639908045436>

Coria-Téllez, A. V.; Obledo-Vázquez, E. N.; Padilla-Camberos, E.; González-Ávila, M.; Martínez-Velázquez, M. Bioactivity, nutritional property, and rapid chemical characterization of aqueous extract of *Annona muricata* leaf from Mexico. *Tropical Journal of Pharmaceutical Research*, 18, 3, 611-617, 2019. <http://dx.doi.org/10.4314/tjpr.v18i3.24>

Costa, E. V.; Dutra, L. M.; Salvador, M. J.; Ribeiro, L. H. G.; Gadelha, F. R.; Carvalho, J. E. Chemical composition of the essential oils of *Annona pickelii* and *Annona salzmannii* (Annonaceae), and their antitumour and trypanocidal activities. *Formerly Natural Product Letters*, 27, 997-1001, 2013. <https://doi.org/10.1080/14786419.2012.686913>

Daddiouaissa, D.; Amid, A.; Kabbashi, N. A.; Elnour, A. A. M.; Epandy, M. A. K. B. M. S. Cytotoxicity effect of ionic liquid-graviola fruit (*Annona muricata*) extract to human colon

cancer (HT29) cell lines. *IJUM Engineering Journal*, 22, 50–66, 2021. <https://doi.org/10.31436/ijumej.v22i2.1687>

De-la-Cruz-Chacón, I.; González-Esquinca, A. R.; Fefer, P. G.; Garcia, L. F. J. Liriodenine, Early Antimicrobial Defence in *Annona diversifolia*. *Zeitschrift für Naturforschung C*, 66, 7-8, 377-384, 2011. <https://doi.org/10.1515/znc-2011-7-809>

Dutra, L. M.; Bomfim, L. M.; Rocha, S. L. A.; Nepel, A.; Soares, M. B. P.; Barison, A.; Costa, E. V.; Bezerra, D. P. ent-Kaurane diterpenes from the stem bark of *Annona vepretorum* (Annonaceae) and cytotoxic evaluation. *Bioorg Med Chem Lett*, 24, 15, 3315-20, 2014. doi: 10.1016/j.bmcl.2014.06.005

Duval, R. A.; Duret, P.; Lewin, G.; Peris, E.; Hocquemiller, R. Semisynthesis and biological activity of aminoacyl triesters of squamocin, an annonaceous acetogenin. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 13, 11, 3773-3781, 2005. <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2005.03.029>

Fatope, M. O.; Audu, O. T. Bioactive ent-Kaurene Diterpenoids from *Annona senegalensis*. *J. Nat. Prod.*, 59, 301-303, 1996. doi:10.1021/np9601566

Foong, C. P.; Hamid, R. A. Evaluation of anti-inflammatory activities of ethanolic extract of *Annona muricata* leaves. *Rev Bras Farma*, 22, 6, 1301-7, 2012. <http://dx.doi.org/10.1590/S0102-695X2012005000096>

Formagio, A. S. N.; Kassuya, C. A. L.; Neto, F. F.; Volobuff, C. R. F.; Iriguchi, E. K. K.; Vieira, M. C.; Foglio, M. A. The flavonoid content and antiproliferative, hypoglycaemic, anti-inflammatory and free radical scavenging activities of *Annona dioica* St. Hill. *BMC Complement Altern Med*, 13, 14, 2013. <https://doi.org/10.1186/1472-6882-13-14> ⁽¹⁾

Formagio, A. S. N.; Vieira, M. C.; Santos, L. A. C.; Cardoso, C. A. L.; Foglio, M. A.; Carvalho, J. E.; Andrade-Silva, M.; Kassuya, C. A. L. Composition and Evaluation of the

Anti-Inflammatory and Anticancer Activities of the Essential Oil from *Annona sylvatica* A. St.-Hil. *J Med Food*, 16, 1, 20–25, 2013. doi:10.1089/jmf.2011.0303 ⁽²⁾

Foster, K.; Oyenih, O.; Rademan, S.; Erhabor, J.; Matsabisa, M.; Barker, J.; Langat, M. K.; Kendal-Smith, A.; Asemota, H; Delgoda, R. Selective cytotoxic and anti-metastatic activity in DU-145 prostate cancer cells induced by *Annona muricata* L. bark extract and phytochemical, annonacin. *BMC Complement Med Ther*, 20, 375, 2020. <https://doi.org/10.1186/s12906-020-03130-z>

Fuel, M.; Mesas, C.; Martínez, R.; Ortiz, R.; Quiñonero, F.; Prados, J.; Porres, J. M.; Melguizo, C. Antioxidant and antiproliferative potential of ethanolic extracts from *Moringa oleifera*, *Tropaeolum tuberosum* and *Annona cherimola* in colorectal cancer cells. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 143, 112248, 2021. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2021.112248>

García-Aguirre, K.K.; Zepeda-Vallejo, L. G.; Ramón-Gallegos, E.; Álvarez-González, I.; Madrigal-Bujaidar, E. Genotoxic and cytotoxic effects produced by acetogenins obtained from *Annona cherimolia* Mill. *Biol Pharm Bull.*, 31, 12, 2346-9, 2008. doi: 10.1248/bpb.31.2346

Gavamukulya, Y.; Abou-Ellella, F.; Wamunyokoli, F.; AEl-Shemy, H. Phytochemical screening, anti-oxidant activity and in vitro anticancer potential of ethanolic and water leaves extracts of *Annona muricata* (Graviola). *Asian Pacific Journal of Tropical Medicine*, 7, 1, S355-S363, 2014. [https://doi.org/10.1016/S1995-7645\(14\)60258-3](https://doi.org/10.1016/S1995-7645(14)60258-3)

George, V. C.; Kumar, D. R. N.; Rajkumar, V.; Suresh, P. K.; Kumar, R. A. Quantitative Assessment of the Relative Antineoplastic Potential of the n-butanolic Leaf Extract of *Annona Muricata* Linn. in Normal and Immortalized Human Cell Lines. *Asian Pacific J Cancer Prev*, 13, 699-704, 2012. <https://doi.org/10.7314/APJCP.2012.13.2.699>

Gomes, I. N. F.; Silva-Oliveira, R. J.; Silva, V. A. O.; Rosa, M. N.; Vital, P. S.; Barbosa, M. C. S.; Santos, F. V.; Junqueira, J. G. M.; Severino, V. G. P.; Oliveira, B. G.; Romão, W.; Reis, R. M.; Ribeiro, R. I. M. A. *Annona coriacea* Mart. Fractions Promote Cell Cycle Arrest and Inhibit Autophagic Flux in Human Cervical Cancer Cell Lines. *Molecules* , 24, 3963, 2019. <https://doi.org/10.3390/molecules24213963>

González-Pedroza, M. G.; Argueta-Figueroa, L.; García-Contreras, R.; Jiménez-Martínez, Y.; Martínez-Martínez, E.; Navarro-Marchal, S. A.; Marchal, J. A.; Morales-Luckie, R. A.; Boulaiz, H. Silver Nanoparticles from *Annona muricata* Peel and Leaf Extracts as a Potential Potent, Biocompatible and Low Cost Antitumor Tool. *Nanomaterials*, 11, 1273, 2021. <https://doi.org/10.3390/nano11051273>

Greay, S. J.; Hammer, K. A. Recent developments in the bioactivity of mono- and diterpenes: anticancer and antimicrobial activity. *Phytochem Rev*, 14, 1–6, 2015. DOI 10.1007/s11101-011-9212-6

Grijalva-Verdugo, C.; Rodríguez-Núñez, J. R.; Núñez-Colin, C. A.; Aguirre-Mancilla, C. L.; Montoya-Anaya, D.; Villareal-Fuentes, J. M.; Balois-Morales, R.; Rodríguez-Carrillo, M. G. Total polyphenolics, antioxidants, and cytotoxic activity of infusions from soursop (*Annona muricata*) leaves from two Mexican regions. *Agronomía Colombiana*, 40, 2, 300-310, 2022. DOI: 10.15446/agron.colomb.v40n2.102621

Gutiérrez, M. T.; Durán, A. G.; Mejías, F. J. R.; Molinillo, J. M. G.; Megias, D.; Valdivia, M. M.; Macías, F. A. Bio-Guided Isolation of Acetogenins from *Annona cherimola* Deciduous Leaves: Production of Nanocarriers to Boost the Bioavailability Properties. *Molecules*, 25, 4861, 2020. <https://doi.org/10.3390/molecules25204861>

Hadisaputri, Y. E.; Habibah, U.; Abdullah, F. F.; Halimah, E.; Mutakin, M.; Megantara, S.; Abdulah, R.; Diantini, A. Antiproliferation Activity and Apoptotic Mechanism of Soursop (*Annona muricata* L.) Leaves Extract and Fractions on MCF7 Breast Cancer Cells. *Breast Cancer (Dove Med Press)*, 16, 13, 447-457, 2021. doi: 10.2147/BCTT.S317682

Hartmann, T. From waste products to ecochemicals: Fifty years research of plant secondary metabolism. *Phytochemistry*, 68, 22-24, 2831-2846, 2007. <https://doi.org/10.1016/j.phytochem.2007.09.017>

Hasan, A. E. Z.; Bermawie, N.; Justiono, H.; Riyanti, E. I.; Hasim, H.; Suhendar, U. Phytochemical Screening and Anti-breastcancer Activities of *Annona muricata* (L.) Leaf Extracts. *Pharmacology Online*, 2, 23-30, 2020. ISSN: 18278620

Haykal, T.; Nasr, P.; Hodroj, M. H.; Taleb, R. I.; Sarkis, R.; Moujabber, M. N. E.; Rizk, S. *Annona cherimola* Seed Extract Activates Extrinsic and Intrinsic Apoptotic Pathways in Leukemic Cells. *Toxins*, 11, 506, 2019. <https://doi.org/10.3390/toxins11090506>

Haykal, T.; Younes, M.; El Khoury, M.; Ammoury, C.; Tannous, S.; Hodroj, M. H.; Sarkis, R.; Gasilova, N.; Menin, L.; Rizk, S. The pro-apoptotic properties of a phytonutrient rich infusion of *A. cherimola* leaf extract on AML cells. *Biomed Pharmacother*, 140:111592, 2021. doi: 10.1016/j.biopha.2021.111592

Hernández-Fuentes, G. A.; García-Argáez, A. N.; Campos, A. L. P.; Delgado-Enciso, I.; Muñoz-Valencia, R.; Martínez-Martínez, F. J.; Toninello, A.; Gómez-Sandoval, Z.; Mojica-Sánchez, J. P.; Dalla Via, L.; Parra-Delgado, H. Cytotoxic Acetogenins from the Roots of *Annona purpurea*. *Int. J. Mol. Sci.*, 20, 1870, 2019. <https://doi.org/10.3390/ijms20081870>

Hien, N. T. T.; Nhiem, N. X.; Yen, D. T. H.; Hang, D. T. T.; Tai, B. H.; Quang, T. H.; Anh, H. L. T.; Kiem, P. V.; Minh, C. V.; Kim, E.; Kim, S. H.; Kang, H. K.; Kim, Y. H. Chemical constituents of the *Annona glabra* fruit and their cytotoxic activity. *Pharmaceutical Biology*, 53, 11, 1602–1607, 2015. <https://doi.org/10.3109/13880209.2014.993042>

Hopp, D. C.; Alali, F. Q.; Gu, Z.; McLaughlin, J. L. Mono-THF ring annonaceous acetogenins from *Annona squamosa*. *Phytochemistry*, 47, 5, 803-809, 1998. [https://doi.org/10.1016/0031-9422\(80\)85046-1](https://doi.org/10.1016/0031-9422(80)85046-1) ⁽¹⁾

Hopp, D. C.; Alali, F. Q.; Gu, Z.; McLaughlin, J. L. Three new bioactive bis-adjacent THF-ring acetogenins from the bark of *Annona squamosa*. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 6, 5, 569-575, 1998. [https://doi.org/10.1016/S0968-0896\(98\)00018-2](https://doi.org/10.1016/S0968-0896(98)00018-2) ⁽²⁾

Hopp, D. C.; Zeng, L.; Gu, Z.; Kozlowski, J. F.; McLaughlin, J. L. Novel Mono-Tetrahydrofuran Ring Acetogenins, from the Bark of *Annona squamosa*, Showing Cytotoxic Selectivities for the Human Pancreatic Carcinoma Cell Line, PACA-2. *J. Nat. Prod.*, 60, 6, 581–586, 1997. <https://doi.org/10.1021/np9701283>

Hopp, D. C.; Zeng, L.; Gu, Z.; McLaughlin, J. L. Squamotacin: An Annonaceous Acetogenin with Cytotoxic Selectivity for the Human Prostate Tumor Cell Line (PC-3). *J. Nat. Prod.*, 59, 2, 97–99, 1996. <https://doi.org/10.1021/np960124i>

Iacopetta, D.; Fazio, A.; Torre, C. L.; Barbarossa, A.; Ceramella, J.; Francomano, F.; Saturnino, C.; El-Kashef, H.; Alcaro, S.; Sinicropi, M. S. *Annona cherimola* Mill. Leaf Extracts Affect Melanoma Cells Growth and Progression. *Foods*, 11(16), 2420, 2022. <https://doi.org/10.3390/foods11162420>

Jacobo-Herrera, N.; Pérez-Plasencia, C.; Castro-Torres, V. A.; Martínez-Vázquez, M.; González-Esquinca, A. R.; Zentella-Dehesa, A. Selective Acetogenins and Their Potential as Anticancer Agents. *Front. Pharmacol.*, 10, 783, 2019. doi:10.3389/fphar.2019.00783

Joy, B.; Remani, P. Antitumor constituents from *Annona squamosa* fruit pericarp. *Medicinal Chemistry Research*, 17, 2, 345-355. 2008. DOI:10.1007/s00044-007-9070-3

Justino, A. B.; Florentino, R. M.; França, A.; Filho, A. C. M. L.; Franco, R. R.; Saraiva, A. L.; Fonseca, M. C.; Leite, M. F.; Espindola, F. S. Alkaloid and acetogenin-rich fraction from *Annona crassiflora* fruit peel inhibits proliferation and migration of human liver cancer HepG2 cells. *Plos One*, 16, 7, 2021. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0250394>

Kariyil, B. J.; Ayyappan, U. P. T.; Gopalakrishnan, A.; George, A. J. Chloroform Fraction of Methanolic Extract of Seeds of *Annona muricata* Induce S Phase Arrest and ROS Dependent Caspase Activated Mitochondria-Mediated Apoptosis in Triple-Negative Breast Cancer. *Anticancer Agents Med Chem*, 21, 10, 1250-1265, 2021. doi: 10.2174/1871520620666200918101448

Kazman, B. S. M. A.; Harnett, J. E.; Hanrahan, J. R. The Phytochemical Constituents and Pharmacological Activities of *Annona atemoya*: A Systematic Review. *Pharmaceuticals*, 13, 269, 2020. doi:10.3390/ph13100269

Kim, D. H.; Ma, E. S.; Suk, K. D.; Son, J. K.; Lee, J. S.; Woo, M. H. Annomolin and Annocherimolin, New Cytotoxic Annonaceous Acetogenins from *Annona cherimolia* Seeds. *J. Nat. Prod.*, 64, 4, 502–506, 2001. <https://doi.org/10.1021/np000335u>

Kim, G.; Zeng, L.; Alali, F.; Rogers, L. L.; Wu, F.; McLaughlin, J. L.; Sastrodihardjo, S. Two New Mono-Tetrahydrofuran Ring Acetogenins, Annomuricin E and Muricapentocin, from the Leaves of *Annona muricata*. *J. Nat. Prod.*, 61, 4, 432–436, 1998. <https://doi.org/10.1021/np970534m> ⁽¹⁾

Kim, G.; Zeng, L.; Alali, F.; Rogers, L. L.; Wu, F.; Sastrodihardjo, S.; McLaughlin, J. L. Muricoreacin and murihexocin C, mono-tetrahydrofuran acetogenins, from the leaves of *Annona muricata*. *Phytochemistry*, 49, 2, 565-71, 1998. doi: 10.1016/s0031-9422(98)00172-1 ⁽²⁾

Kim, J. Y.; Dao, T. T. P.; Song, K.; Park, S. B.; Jang, H.; Park, M. K.; Gan, S. U.; Kim, Y. S. *Annona muricata* Leaf Extract Triggered Intrinsic Apoptotic Pathway to Attenuate Cancerous Features of Triple Negative Breast Cancer MDA-MB-231 Cells. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 7972916, 2018. <https://doi.org/10.1155/2018/7972916>

Ko, G.; Kang, H. R.; Moon, J. Y.; Ediriweera, M. K.; Eum, S.; Bach, T. T.; Cho, S. K. *Annona squamosa* L. leaves inhibit alpha-melanocyte-stimulating hormone (α -MSH) stimulated

melanogenesis via p38 signaling pathway in B16F10 melanoma cells. *Journal of Cosmetic Dermatology*, 19, 7, 1785-1792, 2020. <https://doi.org/10.1111/jocd.13223>

Ko, Y.; Wu, T.; Wu, Y.; Chang, F.; Guh, J.; Chuang, L. Annonacin induces cell cycle-dependent growth arrest and apoptosis in estrogen receptor- α -related pathways in MCF-7 cells. *Journal of Ethnopharmacology*, 137, 3, 1283-1290, 2012. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2011.07.056>

Kopustinskiene, D. M.; Jakstas, V.; Savickas, A.; Bernatoniene, J. Flavonoids as Anticancer Agents. *Nutrients*, 12, 457, 2020. doi:10.3390/nu12020457

Krinski, D.; Massaroli, A. Nymphicidal effect of vegetal extracts of *Annona mucosa* and *Annona crassiflora* (Magnoliales, Annonaceae) against rice stalk stink bug, *Tibraca limbativentris* (Hemiptera, Pentatomidae). *Rev Bras Frutic*, 36, 217-24, 2014. <http://dx.doi.org/10.1590/S0100-29452014000500026>

Kulkarni, B.; Chibber, S.; Jhala, D.; Parmar, N.; Trivedi, K. In vitro antioxidant and anticancer potential of *Annona squamosa* L. Extracts against breast cancer. *International Journal of Experimental Research and Review*, 30, 2023. <https://doi.org/10.52756/ijerr.2023.v30.024>

Lage, G. A.; Medeiros, F. S.; Furtado, W. L.; Takahashi, J. A.; Filho, J. D. S.; Pimenta, L. P. S. The first report on flavonoid isolation from *Annona crassiflora* Mart. *Nat Prod Res*, 28, 11, 808-11, 2014. doi: 10.1080/14786419.2014.885518

Leite, D. O. D.; Nonato, C. F. A.; Camilo, C. J.; Carvalho, N. K. G.; Nobrega, M. G. L. A.; Pereira, R. C.; Costa, J. G. M. *Annona* Genus: Traditional Uses, Phytochemistry and Biological Activities. *Current Pharmaceutical Design*, 26, 4056-4091, 2020. DOI:10.2174/1381612826666200325094422

Li, D.; Yu, J.; Zhu, J.; Yu, D.; Luo, X.; Sun, L.; Yang, S. Annonaceous Acetogenins of the Seeds from *Annona muricata*. *Journal of Asian Natural Products Research*, 3, 4, 261-276, 2001. <https://doi.org/10.1080/10286020108040366>

Liaw, C.; Chan, F.; Chen, S.; Wu, C.; Lee, K.; Wu, Y. Novel cytotoxic monotetrahydrofuranic Annonaceous acetogenins from *Annona montana*. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 13, 15, 4767-4776, 2005. <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2005.05.008>

Liaw, C.; Chang, F.; Lin, C.; Chou, C.; Chiu, H.; Wu, M.; Wu, Y. New Cytotoxic Monotetrahydrofuran Annonaceous Acetogenins from *Annona muricata*. *J. Nat. Prod.*, 65, 4, 470–475, 2002. <https://doi.org/10.1021/np0105578>

Liaw, C.; Chang, F.; Wu, C.; Chen, S.; Bastow, K. F.; Hayashi, K.; Nozaki, H.; Lee, K.; Wu, Y. Nine new cytotoxic monotetrahydrofuranic Annonaceous acetogenins from *Annona montana*. *Planta Med*, 70, 10, 948-59, 2004. doi:10.1055/s-2004-832622 ⁽¹⁾

Liaw, C.; Chang, F.; Wu, Y.; Wang, H.; Nakanishi, Y.; Bastow, K. F.; Lee, K. Montacin and cis-Montacin, Two New Cytotoxic Monotetrahydrofuran Annonaceous Acetogenins from *Annona montana*. *J. Nat. Prod.*, 67, 11, 1804–1808, 2004. <https://doi.org/10.1021/np030216p> ⁽²⁾

Liaw, C.; Yang, Y.; Chen, M.; Chang, F.; Chen, S.; Wu, S.; Wu, Y. Mono-tetrahydrofuran Annonaceous Acetogenins from *Annona squamosa* as Cytotoxic Agents and Calcium Ion Chelators. *J. Nat. Prod.*, 71, 5, 764–771, 2008. <https://doi.org/10.1021/np0704957>

Lima, L. A. R. S.; Alves, M. A. T.; Zani, C. L.; Pimenta, L. P. S.; Boaventura, M. A. D. Antioxidant and cytotoxic potential of fatty acid methyl esters from the seeds of *Annona cornifolia* A. St.-Hil. (Annonaceae). *Food Research International*, 48, 2, 873-875, 2012. <https://doi.org/10.1016/j.foodres.2012.07.016> ⁽¹⁾

Lima, L. A. R. S.; Alves, T. M. A.; Zani, C. L.; Junior, P. A. S.; Romanha, A. J.; Johann, S.; Cisalpino, P. S.; Pimenta, L. P. S.; Boaventura, M. A. D. In vitro cytotoxic, antifungal, trypanocidal and leishmanicidal activities of acetogenins isolated from *Annona cornifolia* A. St.-Hil. (Annonaceae). *An. Acad. Bras. Ciênc.*, 86, 2, 2014. <https://doi.org/10.1590/0001-3765201420130048>

Lima, L. A. R. S.; Alves, T. M. A.; Zani, C. L.; Pimenta, L. P. S.; Boaventura, M. A. D. Cytotoxic potential of sucrose octaacetate from the ethanol extract of the seeds of *Annona cornifolia* A. St.-Hil. (annonaceae). *Sucrose: Properties, Biosynthesis and Health Implications*, 143-154, 2013. ISBN: 978-162417984-6

Lima, L. A. R. S.; Lopes, M. T. P.; Cunha, M. M.; Pimenta, L. P. S.; Boaventura, M. A. D. Avaliação da atividade citotóxica das sementes de *Annona cornifolia* A. St.-Hil. (Annonaceae). *Rev. bras. plantas med.*, 14, 4, 2012. <https://doi.org/10.1590/S1516-05722012000400009> ⁽²⁾

Liu, X.; Alali, F. Q.; Hopp, D.; Rogers, L. L.; Pilarinou, E.; McLaughlin, J. L. Glabracins A and B, two new acetogenins from *Annona glabra*. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 6, 7, 959-965, 1998. [https://doi.org/10.1016/S0968-0896\(98\)00059-5](https://doi.org/10.1016/S0968-0896(98)00059-5) ⁽¹⁾

Liu, X.; Alali, F. Q.; Pilarinou, E.; McLaughlin, J. L. Glacins A and B: Two Novel Bioactive Mono-tetrahydrofuran Acetogenins from *Annona glabra*. *J. Nat. Prod.*, 61, 5, 620–624, 1998. <https://doi.org/10.1021/np970563x> ⁽²⁾

Liu, X.; Alali, F. Q.; Pilarinou, E.; McLaughlin, J. Two bioactive mono-tetrahydrofuran acetogenins, annoglacins A and B, from *Annona glabra*. *Phytochemistry*, 50, 5, 815-821, 1999. [https://doi.org/10.1016/S0031-9422\(98\)00466-X](https://doi.org/10.1016/S0031-9422(98)00466-X) ⁽¹⁾

Liu, X.; Pilarinou, E.; McLaughlin, J. Pondaplin: A novel cyclic prenylated phenylpropanoid from *Annona glabra*. *Tetrahedron Letters*, 40, 3, 399-402, 1999. [https://doi.org/10.1016/S0040-4039\(98\)02401-0](https://doi.org/10.1016/S0040-4039(98)02401-0) ⁽²⁾

Liu, X.; Pilarinou, E.; McLaughlin, J. Two Novel Acetogenins, Annoglaxin and 27-Hydroxybullatacin, from *Annona glabra*. *J. Nat. Prod.*, 62, 6, 848–852, 1999. <https://doi.org/10.1021/np980552j> ⁽³⁾

Liu, X.; Tian, F.; Zhang, H.; Pilarinou, E.; McLaughlin, J. L. Biologically Active Blumenol A from the Leaves of *Annona Glabra*. *Natural Product Letters*, 14, 77-81, 1999. <https://doi.org/10.1080/10575639908045437> ⁽⁴⁾

Liu, Y.; Liu, D.; Wan, W.; Zhang, H. In vitro mitochondria-mediated anticancer and antiproliferative effects of *Annona glabra* leaf extract against human leukemia cells. *Journal of Photochemistry and Photobiology B: Biology*, 189, 29-35, 2018. <https://doi.org/10.1016/j.jphotobiol.2018.07.026>

López, M. R. H.; Solís, J. C.; Rios, I. C. A.; Ramirez, L. B.; Santerre, A. Selective cytotoxic effect of *Annona muricata* L. in HCC1954 (HER2+) breast cancer cells. *Bol Latinoam Caribe Plant Med Aromat* 22(5): 689-699, 2023. <https://doi.org/10.37360/blacpma.23.22.5.50>

Ma, C.; Li, Y.; Lu, J.; Wang, M.; Li, X.; Chen, J.; Chen, Y.; Ju, W. Three new cytotoxic annonaceous acetogenins from the seeds of *Annona squamosa*. *Nat Prod Res*, 19, 1-5, 2022. doi: 10.1080/14786419.2022.2134362

Ma, C.; Lu, J.; Li, X.; Liu, X.; Chen, J. Eight new cytotoxic annonaceous acetogenins from the seeds of *Annona squamosa*. *Chinese Journal of Natural Medicines*, 17, 4, 291-297, 2019. [https://doi.org/10.1016/S1875-5364\(19\)30032-9](https://doi.org/10.1016/S1875-5364(19)30032-9)

Ma, C.; Wang, Q.; Shi, Y.; Li, Y.; Wang, X.; Li, X.; Chen, Y.; Chen, J. Three new antitumor annonaceous acetogenins from the seeds of *Annona squamosa*. *Natural Product Research*, 31, 18, 2017. <https://doi.org/10.1080/14786419.2016.1274897>

Macuer-Guzmán, J.; Giovagnoli-Vicuña, C.; Bernal, G.; Lobos-González, L.; Fuente-Ortega, E.; Araya-Castillo, M.; Ibáñez, C. *Annona cherimola* Seed Extracts Trigger an Early Apoptosis Response and Selective Anticlonogenic Activity against the Human Gastric Carcinoma Cell Line SNU-1. *Molecules*, 28, 6906, 2023. <https://doi.org/10.3390/molecules28196906>

Man, S.; Gao, W.; Zhang, Y.; Huang, L.; Liu, C. Chemical study and medical application of saponins as anti-cancer agents. *Fitoterapia* 81, 703–714, 2010. doi:10.1016/j.fitote.2010.06.004

Mannino, G.; Gentile, C.; Porcu, A.; Agliassa, C.; Caradonna, F.; Berteà, C. M. Chemical Profile and Biological Activity of Cherimoya (*Annona cherimola* Mill.) and Atemoya (*Annona atemoya*) Leaves. *Molecules*, 25(11), 2612, 2020. <https://doi.org/10.3390/molecules25112612>

Martínez-Vázquez, M.; Lozano, D. G. D. C.; Estrada-Reyes, R.; González-Lugo, N. M.; Apan, T. R.; Heinze, G. Bio-guided isolation of the cytotoxic corytenchine and isocoreximine from roots of *Annona cherimolia*. *Fitoterapia*, 76, 7–8, 733-736, 2005. <https://doi.org/10.1016/j.fitote.2005.08.004>

Mayor, P. N. A.; Bautista-Flores, A.; Arellano, A. A. L. Cytotoxic effect of hydroalcoholic extract of *Annona muricata* against a human cell line of gastric adenocarcinoma. *Journal Vitae School of Pharmaceutical and Food Sciences*, 29, 01, 347854, 2022. DOI: 10.17533/udea.vitae.v29n1a348194

Mazahery, A. R. F.; Dator, R. P.; Concepcion, G. P.; Jacinto, S. D. Murihexocin C from the Leaves of *Annona squamosa* Linn. Induces Apoptosis in Human Colon Carcinoma Col 2 Cell Line. *Journal Philippine Agricultural Scientist*, 92, 2, 122-132, 2009. ISSN: 00317454

Melo, J. G.; Araújo, T. A. S.; Castro, V. T. N. A.; Cabral, D. L. V.; Rodrigues, M. D.; Nascimento, S. C.; Amorim, E. L. C.; Albuquerque, U. P. Antiproliferative Activity,

Antioxidant Capacity and Tannin Content in Plants of Semi-Arid Northeastern Brazil. *Molecules*, 15, 12, 8534-8542, 2010. <https://doi.org/10.3390/molecules15128534>

Merlín-Lucas, V.; Ordoñez-Razo, R. M.; Calzada, F.; Solís, A.; García-Hernández, N.; Barbosa, E.; Valdés, M. Antitumor Potential of *Annona muricata* Linn. An Edible and Medicinal Plant in Mexico: In Vitro, In Vivo, and Toxicological Studies. *Molecules*, 26, 7675, 2021. <https://doi.org/10.3390/molecules26247675>

Miao, Y.; Shi, Y.; Xu, X.; Chen, Y.; Chen, J.; Li, X. Three cytotoxic Annonaceous acetogenins from the seeds of *Annona squamosa*. *Phytochemistry Letters*, 16, 92-96, 2016. <https://doi.org/10.1016/j.phytol.2016.03.006> ⁽¹⁾

Miao, Y.; Xu, X.; Yuan, F.; Shi, Y.; Chen, Y.; Chen, J.; Li, X. Four cytotoxic annonaceous acetogenins from the seeds of *Annona squamosa*. *Natural Product Research*, 30, 11, 2016. <https://doi.org/10.1080/14786419.2015.1055490> ⁽²⁾

Moghadamtousi, S. Z.; Karimian, H.; Rouhollahi, E.; Paydar, M.; Fadaeinasab, M.; Kadir, H. A. *Annona muricata* leaves induce G₁ cell cycle arrest and apoptosis through mitochondria-mediated pathway in human HCT-116 and HT-29 colon cancer cells. *J Ethnopharmacol*, 28, 156:277-89, 2014. doi: 10.1016/j.jep.2014.08.011

Moghadamtousi, S. Z.; Rouhollahi, E.; Karimian, H.; Fadaeinasab, M.; Firoozinia, M.; Abdulla, M. A.; Kadir, H. A. The Chemopotential Effect of *Annona muricata* Leaves against Azoxymethane-Induced Colonic Aberrant Crypt Foci in Rats and the Apoptotic Effect of Acetogenin Annomuricin E in HT-29 Cells: A Bioassay-Guided Approach. *Plos One*, 10, 4, 0122288, 2015. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0122288>

Nakano, D.; Ishitsuka, K.; Kamikawa, M.; Matsuda, M.; Tsuchihashi, R.; Okawa, M.; Okabe, H.; Tamura, K.; Kinjo, J. Screening of promising chemotherapeutic candidates from plants against human adult T-cell leukemia/lymphoma (III). *J Nat Med.*, 67, 4, 894-903, 2013. doi: 10.1007/s11418-013-0747-2

Nugraha, A. S.; Haritakun, R.; Lambert, J. M.; Dillon, C. T.; Keller, P. A. Alkaloids from the root of Indonesian *Annona muricata* L. *Natural Product Research*, 35, 3, 481-489, 2021. <https://doi.org/10.1080/14786419.2019.1638380>

Page, M. J.; McKenzie, J. E.; Bossuyt, P. M.; Boutron, I.; Hoffmann, T. C.; Mulrow, C. D.; The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ*; 372, 71. doi: 10.1136/bmj.n71

Parra, J.; Ford, C.; Murillo, R. Phytochemical Study of Endemic Costa Rican Annonaceae Species *Annona pittieri* and *Cymbopetalum costaricense*. *J. Chil. Chem. Soc.*, 66, 1, 2021. <http://dx.doi.org/10.4067/S0717-97072021000105047>

Peña-Hidalgo, M.; Furtado, L.C.; Costa-Lotufo, L. V.; Ferreira, M. J. P.; Santos, D. Y. A. C. Alkaloids from the leaves of *Annona crassiflora* and their cytotoxic activity. *Revista Brasileira de Farmacognosia*, 31, 2, 244-248, 2021. <https://doi.org/10.1007/s43450-021-00147-4>

Peña, A. G.; Alvarez, M. R.; Delica, K.; Moreno, P. G.; Abogado, R.; Grijaldo, S. J.; Salac, E. L.; Deniega, F. M.; Basingan, M.; Ravidas, C. M.; Heralde, F.; Completo, G. C.; Padolina, I.; Nacario, R. Antioxidant and anticancer activities of *Annona muricata* L. and *Antidesma bunius* L. leaves, and molecular networking analysis using LC-MS/MS metabolomics. *South African Journal of Botany*, 151, 559-566, 2022. <https://doi.org/10.1016/j.sajb.2022.06.019>

Pereira, I. S. P.; Vega, M. R. G.; Carneiro, L. U.; Marinho, B. G.; Avonto, C.; Chittiboyina, A.; Ali, Z.; Khan, I.; Silva, M. B.; Kanashiro, M. M. Phytochemical and biological studies on *Annona dolabripetala* Raddi (Annonaceae). *Biochemical Systematics and Ecology* 110, 104680, 2023. <https://doi.org/10.1016/j.bse.2023.104680>

Periyasamy, L.; Muruganantham, B.; Deivasigamani, M.; Lakshmanan, H.; Muthusami, S. Acetogenin Extracted from *Annona muricata* Prevented the Actions of EGF in PA-1 Ovarian

Cancer Cells. *Protein Pept Lett.*, 28, 3, 304-314, 2021. doi: 10.2174/0929866527666200916141730

Pieme, C. A.; Kumar, S. G.; Dongmo, M. S.; Moukette, B. M.; Boyoum, F. F.; Ngogang, J. Y.; Saxena, A. K. Antiproliferative activity and induction of apoptosis by *Annona muricata* (Annonaceae) extract on human cancer cells. *BMC Complementary and Alternative Medicine*, 14, 516, 2014. <https://doi.org/10.1186/1472-6882-14-516>

Prado, L. G.; Arruda, H. S.; Araujo, N. M. P.; Braga, L. E. O.; Banzato, T. P.; Pereira, G. A.; Figueiredo, M. C.; Ruiz, A. L. T. G.; Eberlin, M. N.; Carvalho, J. E.; Vendramini-Costa, D. B.; Pastore, G. M. Antioxidant, antiproliferative and healing properties of araticum (*Annona crassiflora* Mart.) peel and seed. *Food Research International*, 133, 109168, 2020. <https://doi.org/10.1016/j.foodres.2020.109168>

Prasad, S. K.; Veeresh, P. M.; Ramesh, P. S.; Natraj, S. M.; Madhunapantula, S. V.; Devegowda, D. Phytochemical fractions from *Annona muricata* seeds and fruit pulp inhibited the growth of breast cancer cells through cell cycle arrest at G0/G1 phase. *J Cancer Res Ther*, 16, 6, 1235-1249, 2020. doi: 10.4103/jcrt.JCRT_494_19

Queiroz, E. F.; Roblot, F.; Cavé, A.; Hocquemiller, R.; Serani, L.; Laprêvote, O.; Paulo, M. Q. A new bistetrahydrofuran acetogenin from the roots of *Annona salzmanii*. *J Nat Prod.*, 62, 5, 710-3, 1999. doi: 10.1021/np980482g ⁽¹⁾

Queiroz, E. F.; Roblot, F.; Cavé, A.; Hocquemiller, R.; Serani, L.; Laprêvote, O. A New Monotetrahydrofuran Acetogenin From the Roots of *Annona spinescens*. *Natural Product Letters*, 13, 1, 21-28, 1999. DOI: 10.1080/10575639908048486 ⁽²⁾

Queiroz, E. F.; Roblot, F.; Figadere, B.; Laurens, A.; Duret, P.; Hocquemiller, R.; Cavé, A. Three New Bistetrahydrofuran Acetogenins from the Seeds of *Annona spinescens*. *J. Nat. Prod.*, 61, 34-39, 1998. doi:10.1021/np9703252

Rabêlo, S. V.; Araújo, E. C. C.; Costa, E. V.; Braz-Filho, R.; Barison, A.; Santos, M. F. C.; Oliveira, G. G.; Tomaz, J. C.; Rolim, L. A.; Lopes, N. P.; Silva, M. F. S.; Moraes, M. O.; Pessoa, C. Ó.; El Aouad, N.; Almeida, J. R. G. S. A new N-oxide benzyloquinoline alkaloid isolated from the leaves of atemoya (*Annona cherimola* × *Annona squamosa*). *Zeitschrift für Naturforschung B*, 76, 6-7, 375-383, 2021. <https://doi.org/10.1515/znb-2020-0187> ⁽¹⁾

Rabêlo, S. V.; Oliveira, F. G. S.; Lira, M. M. C.; Dutra, L. M.; Sartoratto, A.; Duarte, M. C. T.; Luciano, M. C. S.; Silva, M. F. S.; Pessoa, C. Ó. Non-Polar Chemical Constituents of Atemoya and Evaluation of the Cytotoxic and Antimicrobial Activity. *Phyton-International Journal of Experimental Botany*, 90(3), 921-931, 2021. <https://doi.org/10.32604/phyton.2021.013305> ⁽²⁾

Rahman, H. S. A.; Wan-Ibrahim, W. S.; Ismail, N.; Ismail, T. N. N. T.; Mohd-Salleh, S. F.; Wong, M. P.; Samad, M. R. A.; Hashim, M. N. M. Phytocompounds of *Annona muricata* leaves extract and cytotoxic effects on breast cancer cells. *Asian Pac J Trop Med*, 11, 659-665, 2018. DOI: 10.4103/1995-7645.248337

Rieser, M. J.; Gu, Z.; Fang, X.; Zeng, L.; Wood, K. V.; McLaughlin, J. L. Five Novel Monotetrahydrofuran Ring Acetogenins from the Seeds of *Annona muricata*. *J. Nat. Prod.*, 59, 2, 100–108, 1996. <https://doi.org/10.1021/np960037q>

Rosa, M. N.; Silva, L. R. V.; Longato, G. B.; Evangelista, A. F.; Gomes, I. N. F.; Alves, A. L. V.; Oliveira, B. G.; Pinto, F. E.; Romão, W.; Rezende, A. R.; Araújo, A. A. C.; Oliveira, L. S. F. M.; Souza, A. A. M.; Oliveira, S. C.; Ribeiro, R. I. M. A.; Silva, V. A. O.; Reis, R. M. Bioprospecting of Natural Compounds from Brazilian Cerrado Biome Plants in Human Cervical Cancer Cell Lines. *Int. J. Mol. Sci.*, 22, 3383, 2021. <https://doi.org/10.3390/ijms22073383>

Rosdi, M. N. M.; Daud, N. N. N. N. M.; Zulkifli, R. M.; Ya'akob, H. *Annona muricata* Linn leaves extract cytotoxicity effect on Capan-1 cells. *J App Pharm Sci*, 5, 05, 045-048, 2015. DOI: 10.7324/JAPS.2015.50508

Sabapati, M.; Palei, N. N.; Kumar, A.; Molakpogu, R. B. Solid lipid nanoparticles of *Annona muricata* fruit extract: formulation, optimization and in vitro cytotoxicity studies. *Drug Development and Industrial Pharmacy*, 45, 4, 577–586, 2019. <https://doi.org/10.1080/03639045.2019.1569027>

Salac, E. L. O.; Alvarez, M. R.; Gaurana, R. S.; Grijaldo, S. J. B.; Serrano, L. M.; Juan, F.; Abogado, R.; Padolina, I.; Deniega, F. M.; Delica, K.; Fernandez, K.; Lebrilla, C. B.; Manalo, M. N.; Heralde III, F. M.; Completo, G. C. J.; Nacario, R. C. Biological Assay-Guided Fractionation and Mass Spectrometry-Based Metabolite Profiling of *Annona muricata* L. Cytotoxic Compounds against Lung Cancer A549 Cell Line. *Plants*, 11, 2380, 2022. <https://doi.org/10.3390/plants11182380>

Salempa, P.; Dini, I.; Taba, P.; Ilyas, A. 17,18-dihydroxy Montecristin Compound from the Stem Bark of the Soursop (*Annona muricata* Linn.). *International Journal on Advanced Science, Engineering and Information Technology*, 8, 6, 2714-2720, 2018. DOI:10.18517/ijaseit.8.6.6262

Salsabila, I. A.; Nugraheni, N.; Ahlina, F. N.; Haryanti, S.; Meiyantoa, E. Synergistic Cotreatment Potential of Soursop (*Annona muricata* L.) Leaves Extract with Doxorubicin on 4T1 Cells with Antisenescence and Anti-reactive-oxygen-species Properties. *Iran J Pharm Res.*, 20, 2, 57–67, 2021. doi:10.22037/ijpr.2020.112485.13788

Santos, L. P.; Boaventura, M. A. D.; Sun, N. J.; Cassady, J. M.; Oliveira, A. B. Araticulin, a bis-tetrahydrofuran polyketide from *Annona crassiflora* seeds. *Phytochemistry*, 42, 3, 705-707, 1996. [https://doi.org/10.1016/0031-9422\(95\)00844-6](https://doi.org/10.1016/0031-9422(95)00844-6)

Santos, M. O.; Lima, F. C. S.; Martins, L. F. L.; Oliveira, J. F. P.; Almeida, L. M.; Cancela, M. C. Estimativa de Incidência de Câncer no Brasil, 2023-2025. *Revista Brasileira de Cancerologia*, 69, 1, e-213700, 2023. <https://doi.org/10.32635/2176-9745.RBC.2023v69n1.3700>

Schlie-Guzmán, M. A.; García-Carrancá, A.; González-Esquinca, A. R. In Vitro and In Vivo Antiproliferative Activity of Laherradurin and Cherimolin-2 of *Annona diversifolia* Saff. *Phytother. Res.*, 23, 1128–1133, 2009. DOI:10.1002/ptr.2760

Shehata, M. G.; Abu-Serie, M. M.; El-Aziz, N. M. A.; El-Sohaimy, S. A. Nutritional, phytochemical, and in vitro anticancer potential of sugar apple (*Annona squamosa*) fruits. *Sci Rep*, 11, 6224, 2021. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-85772-8>

Silva, E. L. M.; Roblot, F.; Mahuteau, J.; Cavé, A. Coriadienin, the First Annonaceous Acetogenin with Two Double Bonds Isolated from *Annona coriaceae*. *J. Nat. Prod.*, 59, 5, 528–530, 1996. <https://doi.org/10.1021/np960079e>

Silva, K. D. R. R.; Sirasa, M. S. F. Antioxidant properties of selected fruit cultivars grown in Sri Lanka. *Food Chem*, 238, 203-8, 2018. <http://dx.doi.org/10.1016/j.foodchem.2016.08.102>

Silva, M. G.; Oliveira, A. P.; Araújo, C. S.; Lavor, E. M.; Silva, J. C.; Mendes, R. L.; Pessoa, C. O.; Costa, M. P.; Almeida, J. R. G. Phytochemical screening, cytotoxicity and acute toxicity of *Annona vepretorum* Mart (Annonaceae) leaf extracts. *Tropical Journal of Pharmaceutical Research*, 16, 3, 597-604, 2017. DOI: 10.4314/tjpr.v16i3.14

Silva, V. A. O.; Alves, A. L. V.; Rosa, M. N.; Silva, L. R. V.; Melendez, M. E.; Cury, F. P.; Gomes, I. N. F.; Tansini, A.; Longato, G. B.; Martinho, O.; Oliveira, B. G.; Pinto, F. E.; Romão, W.; Ribeiro, R. I. M. A.; Reis, R. M. Hexane partition from *Annona crassiflora* Mart. promotes cytotoxicity and apoptosis on human cervical cancer cell lines. *Invest New Drugs* 37, 602–615, 2019. <https://doi.org/10.1007/s10637-018-0657-y>

Singh, B.; Sharma, R. A. Plant terpenes: defense responses, phylogenetic analysis, regulation and clinical applications. *Biotech*, 5, 129–151, 2015. <https://doi.org/10.1007/s13205-014-0220-2>

Soleman, D. M.; Eldahshan, O. A.; Ibrahim, M. H.; Ogaly, H. A.; Galal, H. M.; Batiha, G. E. S.; Elkousy, R. H. GC/MS Analysis, Cytotoxicity, and Antiviral Activities of *Annona glabra* Hexane Extract Supported by In Silico Study. *Molecules*, 28, 1628, 2023. <https://doi.org/10.3390/molecules28041628>

Sosa-Rueda, J.; Domínguez-Meléndez, V.; Ortiz-Celiseo, A.; López-Fentanes, F. C.; Cuadrado, C.; Fernández, J. J.; Daranas, A. H.; Cen-Pacheco, F. Squamins C–F, four cyclopeptides from the seeds of *Annona globiflora*. *Phytochemistry*, 194, 112839, 2022. <https://doi.org/10.1016/j.phytochem.2021.112839>

Sousa, L.R.; Oliveira, A.G.S.; Arantes, A.; Junqueira, J.G.M.; Alexandre, G.P.; Severino, V.G.P.; Reis, R.M.; Kim, B.; Ribeiro, R.I.M.A. Acetogenins-Rich Fractions of *Annona coriacea* Suppress Human Glioblastoma Viability and Migration by Regulating Necroptosis and MMP-2 Activity In Vitro. *Molecules*, 28, 3809, 2023. <https://doi.org/10.3390/molecules28093809>

Suffredini, I. B.; Paciencia, M. L. B.; Frana, S. A.; Varella, A. D.; Younes, R. N. In vitro breast cancer cell lethality of Brazilian plant extracts. *Pharmazie*, 62, 10, 1, 798-800, 2007. <https://doi.org/10.1691/ph.2007.10.6767>

Sun, S.; Liu, J.; Kadouh, H.; Sun, X.; Zhou, K. Three new anti-proliferative Annonaceous acetogenins with mono-tetrahydrofuran ring from graviola fruit (*Annona muricata*). *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 24, 12, 2773-2776, 2014. <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2014.03.099>

Sun, S.; Liu, J.; Sun, X.; Zhu, W.; Yang, F.; Felczak, L.; Dou, P.; Zhou, K. Novel Annonaceous acetogenins from Graviola (*Annona muricata*) fruits with strong anti-proliferative activity. *Tetrahedron Lett*, 10, 58, 19, 1895-1899, 2017. doi: 10.1016/j.tetlet.2017.04.016

Sun, S.; Liu, J.; Zhou, N.; Zhu, W.; Dou, P.; Zhou, K. Isolation of three new annonaceous acetogenins from Graviola fruit (*Annona muricata*) and their anti-proliferation on human prostate cancer cell PC-3. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 26, 17, 1 4382-4385, 2016. <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2015.06.038>

Suresh, H. M.; Shivakumar, B.; Hemalatha, K.; Heroor, S. S.; Hugar, D. S.; Rao, K. R. S. S. In vitro antiproliferative activity of *Annona reticulata* roots on human cancer cell lines. *Pharmacognosy Res.*, 3, 1, 9-12, 2011. doi: 10.4103/0974-8490.79109

Swantara, M. D.; Rita, W. S.; Dira, M. A.; Agustina, K. K. Cervical anticancer activities of *Annona squamosa* Linn. leaf isolate. *Veterinary World*, 15, 1, 124-131, 2022. doi.org/10.14202/vetworld.2022.124-131

Swantara, M. D.; Rita, W. S.; Dira, M. A.; Agustina, K. K. Effect of the Methanol Extract of *Annona squamosa* Linn Leaf on Cervical Cancer. *International Journal of Veterinary Science*, 12, 3, 295-301, 2023. <https://doi.org/10.47278/journal.ijvs/2022.187>

Takahashi, S.; Takahashi, R.; Hongo, Y.; Koshino, H.; Yamaguchi, K.; Miyagi, T. Synthesis of All Possible Isomers Corresponding to the Proposed Structure of Montanacin E, and Their Antitumor Activity. *J. Org. Chem.*, 74, 16, 6382–6385, 2009. <https://doi.org/10.1021/jo901150h>

Tormo, J. R.; Royo, I.; Gallardo, T.; Zafra-Polo, M. C.; Hernandez, P.; Cortes, D.; Pelaez, F. In Vitro Antitumor Structure–Activity Relationships of threo/trans/threo mono-Tetrahydrofuranic Acetogenins: Correlations With Their Inhibition of Mitochondrial Complex I. *Oncology Research*, 14, 147–154, 2003. <https://doi.org/10.3727/000000003771013099>

Thakur, A.; Singla, R.; Jaitak, V. Coumarins as anticancer agents: A review on synthetic strategies, mechanism of action and SAR studies. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 101, 476 - 495, 2015. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejmech.2015.07.010>

Thun, M. J.; DeLancey, J. O.; Center, M. M.; Jemal, A.; Ward, E. M. The global burden of cancer: priorities for prevention. *Carcinogenesis*, 31, 1, 100–110, 2010. doi:10.1093/carcin/bgp263

Valdez-Guerrero, D. Y.; Esparza-González, S. C.; Morlett-Chávez, J. A.; Nery-Flores, S. D.; Flores-Gallegos, A. C.; Ascacio-Valdés, J. A.; Rodríguez-Herrera, R. Isolation of Polyphenols from Soursop (*Annona muricata* L.) Leaves Using Green Chemistry Techniques and their Anticancer Effect. *Brazilian Archives of Biology and Technology*, 64, 10167, 2021. <https://doi.org/10.1590/1678-4324-2021200163>

Vega, M. R. G.; Esteves-Souza, A.; Vieira, I. J. C.; Mathias, L.; Braz-Filho, R.; Echevarria, A. Flavonoids from *Annona dioica* leaves and their effects in Ehrlich carcinoma cells, DNA-topoisomerase I and II. *J. Braz. Chem. Soc.*, 18, 8, 2007. <https://doi.org/10.1590/S0103-50532007000800016>

Veisaga, M.; Ahumada, M.; Soriano, S.; Zhang, W.; Leung, I.; Barnum, R.; Barbieri, M. A. Anti-proliferative effect of *Annona* extracts on breast cancer cells. *BIOCELL*, 47(8), 1835–1852, 2023. <https://doi.org/10.32604/biocell.2023.029076>

Verma, A. K.; Singh, S. Phytochemical analysis and in vitro cytostatic potential of ethnopharmacological important medicinal plants. *Toxicology Reports*, 7, 443-452, 2020. <https://doi.org/10.1016/j.toxrep.2020.02.016>

Volobuff, C. R. F.; Pederiva, M. M. C.; Benites, R. S. R.; Lima, C. J.; Argandoña, E. J. S.; Cardoso, C. A. L.; Pereira, Z. V.; Ruiz, A. L. T. G.; Foglio, M. A.; Carvalho, J. E.; Formagio, A. S. N. Bioguided Fractionation, and Antioxidant, Antiproliferative, and Anti-Inflammatory Activity of *Annona cacans* Warm. *Journal of Medicinal Food*, 22, 10, 1078–1086, 2019. <https://doi.org/10.1089/jmf.2018.0198>

Wang, L. Q.; Li, Y.; Min, B. S.; Nakamura, N.; Qin, G. W.; Li, C. J.; Hattori, M. Cytotoxic mono-tetrahydrofuran ring acetogenins from leaves of *Annona montana*. *Planta Med.*, 67, 9, 847-52, 2001. doi:10.1055/s-2001-18847

Wang, L.; Min, B.; Li, Y.; Nakamura, N.; Qin, G.; Li, C.; Hattori, M. Annonaceous acetogenins from the Leaves of *Annona montana*. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 10, 3, 561-565, 2002. [https://doi.org/10.1016/S0968-0896\(01\)00303-0](https://doi.org/10.1016/S0968-0896(01)00303-0)

Wélé, A.; Zhang, Y.; Brouard, J.; Pouset, J.; Bodo, B. Two cyclopeptides from the seeds of *Annona cherimola*. *Phytochemistry*, 66, 19, 2376-2380, 2005. <https://doi.org/10.1016/j.phytochem.2005.06.011>

Wélé, A.; Zhang, Y.; Ndoeye, I.; Brouard, J.; Pouset, J.; Bodo, B. A Cytotoxic Cyclic Heptapeptide from the Seeds of *Annona cherimola*. *J. Nat. Prod.*, 67, 9, 1577–1579, 2004. <https://doi.org/10.1021/np040068i>

WFO (2024): World Flora Online. Published on the Internet; <http://www.worldfloraonline.org>. Accessed on: 16 Apr 2024

Wink, M. Introduction: Biochemistry, Physiology and Ecological Functions of Secondary Metabolites. *Annual Plant Reviews Volume 40: Biochemistry of Plant Secondary Metabolism*. <https://doi.org/10.1002/9781444320503.ch1>

Woo, M.; Chung, S.; Kim, D. cis-Annonacin and (2,4)-cis-andtrans-isoannonacins: Cytotoxic monotetrahydrofuran annonaceous acetogenins from the seeds of *Annona cherimolia*. *Archives of Pharmacal Research*, 22, 524–528, 1999. doi:10.1007/BF02979164
(1)

Woo, M.; Kim, D.; Fotopoulos, S. S.; McLaughlin, J. L. Annocherin and (2,4)-cis- and trans-Annocherinones, Monotetrahydrofuran Annonaceous Acetogenins with a C-7 Carbonyl

Group from *Annona cherimolia* Seeds. *J. Nat. Prod.*, 62, 9, 1250–1255, 1999. <https://doi.org/10.1021/np990135m> ⁽²⁾

Wu, T.; Yang, I.; Tsai, Y.; Wang, J.; Shiurba, R.; Hsieh, T.; Chang, F.; Chang, W. Isodesacetilavaricina, uma acetogenina anonácea, inibe especificamente a expressão gênica da ciclooxigenase-2. *J. Nat. Prod.*, 75, 4, 572–576, 2012. <https://doi.org/10.1021/np200719r>

Wu, Y. C.; Chang, G. Y.; Ko, F. N.; Teng, C. M. Bioactive constituents from the stems of *Annona montana*. *Planta Med*, 6, 2, 146-149, 1995. DOI: 10.1055/s-2006-958035

Yang, C.; Gundala, S. R.; Mukkavilli, R.; Vangala, S.; Reid, M. D.; Aneja, R. Synergistic interactions among flavonoids and acetogenins in Graviola (*Annona muricata*) leaves confer protection against prostate cancer. *Carcinogenesis*, 36, 6, 656–665, 2015. <https://doi.org/10.1093/carcin/bgv046> ⁽¹⁾

Yang, H.; Li, X.; Zhang, N.; Chen, J.; Wang, M. Two new cytotoxic acetogenins from *Annona squamosa*. *Journal of Asian Natural Products Research*, 11, 3, 250-256, 2009. <https://doi.org/10.1080/10286020802682916>

Yang, R.; Li, W.; Hu, W.; Huang, W.; Zhu, C.; Yu, J.; Zhao, X.; Cai, D.; Gao, N. Anticancer Effect of Total Annonaceous Acetogenins on Hepatocarcinoma. *Chin J Integr Med*, 21, 9, 682-688, 2015. <https://doi.org/10.1007/s11655-014-1845-z> ⁽²⁾

Yap, C. V.; Subramaniam, K. S.; Khor, S. W.; Chung, I. Annonacin Exerts Antitumor Activity through Induction of Apoptosis and Extracellular Signal-regulated Kinase Inhibition. *Pharmacognosy Res.*, 9, 4, 378-383, 2017. doi: 10.4103/pr.pr_19_17

Yiallouris, A.; Patrikios, I.; Johnson, E. O.; Sereti, E.; Dimas, K.; Ford, C.; Fedosova, N. U.; Graier, W. F.; Sokratous, K.; Kyriakou, K.; Stephanou, A. Annonacin promotes selective cancer cell death via NKA-dependent and SERCA-dependent pathways. *Cell Death Dis*, 9, 764, 2018. <https://doi.org/10.1038/s41419-018-0772-x>

You, D. B. M.; Wickramaratne, M.; Silva, G. L.; Chai, H.; Chagwedera, T. E.; Farnsworth, N. R.; Cordell, G. A.; Kinghorn, A. D.; Pezzuto, J. M. (-)-Roemerine, an Aporphine Alkaloid from *Annona senegalensis* That Reverses the Multidrug-Resistance Phenotype with Cultured Cells. *J. Nat. Prod.*, 58, 4, 598–604, 1995. <https://doi.org/10.1021/np50118a021>

Yuan, F.; Bai, G.; Miao, Y.; Chen, Y.; Li, X.; Chen, J. Annosquacin B induces mitochondrial apoptosis in multidrug resistant human breast cancer cell line MCF-7/ADR through selectively modulating MAPKs pathways. *Pharmaceutical Biology*, 54, 12, 2016. <https://doi.org/10.1080/13880209.2016.1200634>

Yuan, S. F.; Chang, H.; Chen, H.; Kuo, F.; Liaw, C.; Su, J.; Wu, Y. Selective cytotoxicity of squamocin on T24 bladder cancer cells at the S-phase via a Bax-, Bad-, and caspase-3-related pathways. *Life Sciences*, 78, 8, 869-874, 2006. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2005.05.068>

Yuan, S. F.; Chang, H.; Chen, H.; Yeh, Y.; Kao, Y.; Lin, K.; Wu, Y.; Su, J. Annonacin, a mono-tetrahydrofuran acetogenin, arrests cancer cells at the G1 phase and causes cytotoxicity in a Bax- and caspase-3-related pathway. *Life Sciences*, 72, 25, 2853-2861, 2003. [https://doi.org/10.1016/S0024-3205\(03\)00190-5](https://doi.org/10.1016/S0024-3205(03)00190-5)

Yun, D.; Yoon, S. Y.; Park, S. J.; Park, Y. J. The Anticancer Effect of Natural Plant Alkaloid Isoquinolines. *Int. J. Mol. Sci.*, 22, 1653, 2021. <https://doi.org/10.3390/ijms22041653>

Zeng, L.; Wu, F.; Gu, Z.; McLaughlin, J. L. Murihexocins A and B, two novel mono-THF acetogenins with six hydroxyls, from *Annona muricata* (Annonaceae). *Tetrahedron Letters*, 36, 30, 5291-5294, 1995. [https://doi.org/10.1016/0040-4039\(95\)01017-C](https://doi.org/10.1016/0040-4039(95)01017-C)

Zeng, L.; Wu, F.; Oberlies, N. H.; McLaughlin, J. L.; Sastrodihadjo, S. Five New Monotetrahydrofuran Ring Acetogenins from the Leaves of *Annona muricata*. *J. Nat. Prod.*, 59, 11, 1035–1042, 1996. <https://doi.org/10.1021/np960447e>

Zhang, J.; Xia, Y.; Zhang, H. Natural Cyclopeptides as Anticancer Agents in the Last 20 Years. *Int. J. Mol. Sci.*, 22, 3973, 2021. <https://doi.org/10.3390/ijms22083973>

Zhou, C.; Sun, L.; Feng, F.; Mo, J.; Zhu, H.; Yang, B.; He, Q.; Gan, L. Cytotoxic Diterpenoids from the Stem Bark of *Annona squamosa* L. *Helvetica Chimica Acta*, 96, 4, 539-746, 2013. <https://doi.org/10.1002/hlca.201>

3. CAPÍTULO II: Quimiodiversidade de órgãos vegetais de espécies de *Annona* e atividade anticancerígena contra câncer de próstata (PC-3)

3.1 RESUMO: O gênero *Annona*, que pertence à família Annonaceae, vem sendo alvo de estudos que investigam sua quimiodiversidade, destacando a presença de compostos como alcaloides, acetogeninas, terpenos, flavonoides, dentre outros, que possuem diversas atividades biológicas, inclusive potencial citotóxico contra células cancerígenas. Dentre os trabalhos que relatam a citotoxicidade de *Annona*, observa-se lacunas em relação aos órgãos vegetais e as espécies estudadas, não tendo sido encontrados estudos que comparem diversos órgãos de várias espécies contra células cancerígenas, a fim de compreender as relações organo-específicas de seus efeitos. Sendo assim, o principal objetivo deste trabalho é estabelecer se há quimiodiversidade em órgãos de espécies de *Annona* capaz de provocar variações na atividade citotóxica contra células cancerígenas, em especial contra câncer de próstata (PC-3). E como objetivos específicos: a) avaliar se há respostas diferenciais de extratos (acetato de etila e metanol) de folha, caule, raiz e semente de *A. crassiflora*, *A. montana*, *A. squamosa*, *A. atemoya* ‘Thompson’, *A. atemoya* ‘Gefner’, *A. emarginata* e *A. neoinsignis* contra células de câncer de próstata PC-3; b) determinar se há variações no perfil químico dos extratos dos diferentes órgãos vegetais com elevado potencial citotóxico, a fim de detectar compostos que possam ser considerados responsáveis pela maior citotoxicidade dos extratos e c) analisar se há relação organo-específica entre a quimiodiversidade dos órgãos vegetais e sua citotoxicidade. Os extratos foram obtidos por maceração e em seguida utilizados em teste de atividade citotóxica *in vitro* contra células PC-3, com determinação do IC50 às 24h e 48h. Posteriormente, foi determinado o perfil dos extratos por cromatografia líquida acoplada a espectrometria de massas e realizadas análises de componentes principais e agrupamento. A maior citotoxicidade (IC50 <6,25 µg/mL) às 24h dentre todos os extratos testados contra PC-3 foi observada com o extrato de acetato de etila de semente de *A. emarginata*, sendo o primeiro relato da atividade anticancerígena da espécie. Tal resultado pode estar relacionado com a variação no extrato provocada pela presença de compostos que não foram encontrados nos demais extratos de acetato de etila de sementes, como por exemplo, os observados nos tempos de retenção de 17,32 min (M+ 611 m/z) e 17,9 min (M+ 639 m/z). Em relação às raízes, o extrato mais citotóxico contra PC-3 foi o de acetato de etila

de *A. crassiflora* (IC₅₀ 7,18 ± 0,004 µg/mL às 24h), entre os caules o de acetato de etila de *A. montana* (IC₅₀ 8,72 ± 0,004 µg/mL às 24h) e o extrato metanólico de *A. emarginata* (IC₅₀ 14,37 ± 0,011 µg/mL às 24h) entre as folhas. Às 48h os extratos de acetato de etila de raízes de *A. crassiflora* e *A. montana* também alcançaram o IC₅₀ <6,25 µg/mL, no entanto com a presença de compostos diferentes entre as duas espécies. Conclui-se, portanto: a) há diferenças na quimiodiversidade de folhas, caules, raízes e sementes de cada espécie e entre espécies de *Annona* que refletem nas diferentes respostas contra as células PC-3; b) a presença de determinados compostos em extratos com maior citotoxicidade contra PC-3 sugere que tais compostos possam contribuir para o sinergismo e provocar os efeitos citotóxicos diferenciais dos extratos e c) não há relação organo-específica entre quimiodiversidade e citotoxicidade, uma vez que há diferenças entre órgãos de mesma espécie e espécies diferentes, como em raízes de *A. crassiflora* e *A. montana* que apresentam a mesma citotoxicidade, mas com diferente composição química.

Palavras-chave: Annonaceae, bioprospecção, câncer

3.2 ABSTRACT: The genus *Annona*, which belongs to the Annonaceae family, has been the target of studies investigating its chemodiversity, highlighting the presence of compounds such as alkaloids, acetogenins, terpenes, flavonoids, among others, which have diverse biological activities, including cytotoxic potential against cancer cells. Among the studies that report the cytotoxicity of *Annona*, there are gaps in relation to the plant organs and species studied, with no studies being found that compare different organs from different species against cancer cells, in order to understand the organo-specific relationships of their effects. Therefore, the main objective of this work is to establish whether there is chemodiversity in organs of *Annona* species capable of causing variations in cytotoxic activity against cancer cells, especially against prostate cancer (PC-3). And as specific objectives: a) evaluate whether there are differential responses to extracts (ethyl acetate and methanol) of leaf, stem, root and seed of *A. crassiflora*, *A. montana*, *A. squamosa*, *A. atemoya* 'Thompson', *A. atemoya* 'Gefner', *A. emarginata* and *A. neoinsignis* against PC-3 prostate cancer cells; b) determine whether there are variations in the chemical profile of extracts from different plant organs with high cytotoxic potential, in order to detect compounds that

may be considered responsible for the greater cytotoxicity of the extracts and c) analyze whether there is an organo-specific relationship between the chemodiversity of plant organs and its cytotoxicity. The extracts were obtained by maceration and then used in an in vitro cytotoxic activity test against PC-3 cells, with IC₅₀ determination at 24h and 48h. Subsequently, the profile of the extracts was determined by liquid chromatography coupled to mass spectrometry. Principal component and cluster analyzes were performed and performed. The highest cytotoxicity (IC₅₀ <6,25 µg/mL) at 24h among all extracts tested against PC-3 was observed with the ethyl acetate extract from *A. emarginata* seed, being the first report of the species anticancer activity. This result may be related to the variation in the extract caused by the presence of compounds that were not found in other seed ethyl acetate extracts, such as those observed in retention times of 17,32 min (M+ 611 *m/z*) and 17,9 min (M+ 639 *m/z*). In relation to the roots, the most cytotoxic extract against PC-3 was ethyl acetate from *A. crassiflora* (IC₅₀ 7,18 ± 0,004 µg/mL at 24h), among the stems was ethyl acetate from *A. montana* (IC₅₀ 8,72 ± 0,004 µg/mL at 24h) and the methanolic extract of *A. emarginata* (IC₅₀ 14.37 ± 0,011 µg/mL at 24h) between the leaves. At 48h, ethyl acetate extracts from *A. crassiflora* and *A. montana* roots also reached IC₅₀ <6,25 µg/mL, however with the presence of different compounds between the two species. It is concluded, therefore: a) there are differences in the chemodiversity of leaves, stems, roots and seeds of each species and between *Annona* species that reflect the different responses against PC-3 cells; b) the presence of certain compounds in extracts with greater cytotoxicity against PC-3 suggests that such compounds may contribute to synergism and cause differential cytotoxic effects of the extracts and c) there is no organo-specific relationship between chemodiversity and cytotoxicity, since there is differences between organs of the same species and different species, such as in roots of *A. crassiflora* and *A. montana* that present the same cytotoxicity, but with different chemical composition.

Keywords: Annonaceae, bioprospecting, cancer

3.3 INTRODUÇÃO

A família Annonaceae pertence a ordem Magnoliales (Chatrou et al. 2012) e possui cerca de 128 gêneros e 2.106 espécies, sendo *Guatteria* (254 espécies), *Annona* (166 espécies), *Uvaria* (113 espécies) e *Xylopia* (109 espécies) os gêneros mais diversos (WFO, 2024). No Brasil são encontrados 32 gêneros e 386 espécies distribuídas pelas regiões Norte, Nordeste, Centro-Oeste, Sudeste e Sul do país, ocorrendo nos domínios fitogeográficos Caatinga, Cerrado, Pampa, Pantanal (Flora e Funga do Brasil, 2024) e com considerável riqueza principalmente na Floresta Amazônica e Mata Atlântica (Lobão et al., 2020; Flora e Funga do Brasil, 2024).

Dentre as 166 espécies do gênero *Annona* (WFO, 2024), são encontradas no Brasil 75 espécies nativas (24 endêmicas) e 5 cultivadas (Mendes-Silva et al., 2024), sendo os cultivos comerciais mais relevantes os de graviola (*A. muricata* L.), pinha (*A. squamosa* L.), atemoia (*Annona atemoya* Mabb.) e cherimólia (*Annona cherimola* Mill.) (São José et al., 2014).

A partir dos diversos usos na medicina tradicional (Leite et al., 2020), estudos têm investigado as propriedades biológicas de *Annona*, como ações antimicrobianas (Campos et al., 2023; Silva et al., 2022), antioxidante, inseticida (Leite et al., 2020), citotóxica (Nakano et al., 2013), dentre outras. Essas propriedades estão relacionadas à presença de compostos químicos biossintetizados pelo metabolismo especializados das plantas (Leite et al., 2020), como alcaloides (López et al., 2023), acetogeninas (Parra et al., 2021), terpenos (Carrillo et al., 2020) e flavonoides (López et al., 2023).

A biossíntese de compostos do metabolismo especializado ocorre de forma específica, de acordo com a necessidade de adaptação às variações ambientais e defesa das plantas (Wink, 2010, Hartmann, 2007). Dentre os compostos sintetizados, pode-se relatar os organo-específicos em *Annona* com função de defesa para planta, como os alcaloides com atividade antifúngica nas raízes (De-la-Cruz-Chacón et al., 2011), terpenos que repelem herbívoros nas folhas (Singh e Sharma, 2015) e acetogeninas encontradas na periferia do endosperma das sementes, que atuam como barreira protetora contra insetos e patógenos (Hernández et al., 2015, De-la-Cruz-Chacón et al., 2012).

Tendo em vista que alguns compostos são produzidos de forma específica em determinados órgãos de acordo com a necessidade da planta, surge o interesse em avaliar se há uma relação organo-específica também na produção de compostos responsáveis pelas propriedades biológicas de *Annona*, em especial, contra células cancerígenas.

O câncer é o principal problema de saúde pública no mundo, sendo uma das principais causas de morte e consequente barreira para o aumento da expectativa de vida. Para o ano de 2023, foram estimados 704 mil novos casos de câncer no Brasil (Santos et al., 2023). O câncer de próstata é a neoplasia maligna mais comum em homens e a segunda principal causa de mortes relacionadas ao câncer. Por ser uma doença altamente prevalente, tem sido foco de pesquisa há muitos anos, usando vários modelos, incluindo linhagens celulares, onde uma das mais utilizadas são as células PC-3, possuindo comportamento altamente agressivo (Tai et al., 2011).

De modo geral, espécies do gênero *Annona* vêm sendo alvo de estudos contra diversas linhagens de células cancerígenas, onde já foram utilizados extratos gerais, bem como compostos isolados em testes de citotoxicidade (Lima et al., 2012; Nakano et al., 2013; Bomfim et al., 2016; Volobuff et al., 2019; Calzada et al., 2020). No entanto, apesar da existência de 166 espécies no gênero *Annona* (WFO, 2024), verifica-se que os trabalhos envolvendo a atividade anticancerígena contra PC-3 se restringem a órgãos específicos de cerca de 15 espécies, sem contudo estabelecer relações entre a organo-especificidade, a quimiodiversidade e a citotoxicidade (Fatope et al., 1996; Colman-Saizarbitoria et al., 1999; Chavez et al., 1999; Martínez-Vázquez et al., 2005; Takahashi et al., 2009; Costa et al., 2013; Formagio et al., 2013; Brito et al., 2018; Volobuff et al., 2019; Foster et al., 2020; Carrillo et al., 2020; Carvalho et al., 2022; Soleman et al., 2023; Araújo et al., 2023).

Neste contexto foram escolhidas espécies de *Annona* nativas brasileiras (*A. crassiflora*, *A. montana*, *A. emarginata* e *A. neoinsignis*) e espécies cultivadas (*A. squamosa* e *Annona atemoya*), das quais apenas frutos (Carvalho et al., 2022) e sementes (Prado et al., 2020) de *A. crassiflora*; sementes (Liaw et al., 2004 ⁽¹⁾; Liaw et al., 2004 ⁽²⁾) e folhas (Takahashi et al., 2009) de *A. montana* e sementes (Shehata et al., 2021; Carrillo et al., 2020; Yang et al., 2009), caules (Hopp et al., 1998, Hopp et al., 1997, Hopp et al., 1996) e frutos (Shehata et al., 2021) de *A. squamosa* foram utilizados em testes contra PC-3.

Dentre as espécies nativas do Brasil selecionadas para o presente trabalho, *A. crassiflora* Mart., também conhecida como marolo, araticum e pinha-do-cerrado, é encontrada principalmente em vegetações de cerrado. É uma planta com potencial comercial, pois seus frutos são muito apreciados nas regiões de ocorrência, tendo alto valor nutritivo, podendo ser consumidos *in natura* ou na forma de sucos, licores, sorvetes e geleias (Almeida, 1998, Telles et al., 2003).

A espécie *A. neoinsignis* H.Rainer ocorre na região norte do Brasil, em especial na Amazônia (Mendes-Silva et al., 2024). É popularmente chamada de envira-bobó, pode atingir de 4 a 25 metros de altura e se assemelha a *Annona edulis*, especialmente em caracteres florais e frutíferos (Mendes-Silva et al., 2024). Não foram encontrados trabalhos que tivessem estudado sua quimiodiversidade ou suas atividades biológicas.

As espécies *A. montana* Macfad. e *A. emarginata* (Schltdl.) H. Rainer estão distribuídas por diversos domínios fitogeográficos brasileiros, como Caatinga, Cerrado, Mata Atlântica e Pantanal (Mendes-Silva et al., 2024).

A. montana é também chamada graviola da montanha (Chuang et al., 2008), apresenta relativa resistência a temperaturas mais baixas, sendo cultivada em condições de clima subtropical, onde é utilizada como porta-enxerto para outras espécies do mesmo gênero, produzindo frutos de melhor qualidade (Oliveira et al., 2005, Ferrão, 1999).

A. emarginata é popularmente conhecida como dois morfotipos, *A. emarginata* 'terra-fria' e *A. emarginata* 'mirim' (Neto et al., 2006; Mimi et al., 2021). *A. emarginata* 'terra-fria' tem ocorrência natural em locais de elevada altitude, sendo mais adaptada a baixas temperaturas, enquanto *A. emarginata* 'mirim' é mais adaptada a temperaturas mais altas (Neto et al., 2006). A espécie é importante na agricultura, pois é utilizada como porta-enxerto para a produção de mudas de *Annona atemoya*, apresentando tolerância a diversos patógenos e variações ambientais (Neto et al., 2006). Até o momento, não foram encontrados relatos sobre a atividade anticancerígena de *A. emarginata*, nem mesmo de sua sinonímia *Rollinia emarginata*, como a espécie era conhecida antes do gênero *Rollinia* ser incluído no gênero *Annona* (Rainer, 2006).

Dentre as espécies cultivadas, *A. squamosa* L. é popularmente conhecida como fruta do conde ou pinha, é uma espécie amplamente cultivada no Brasil, ocorrendo em todas as regiões do país (Mendes-Silva et al., 2023). Os frutos apresentam polpa doce, podendo ser

consumidos *in natura* ou em sucos, geleias e compotas (Andrade et al., 2001). A espécie *Annona atemoya* Mabb., conhecida como atemoia, é resultado de hibridizações artificiais realizadas em 1907 por J. P. Webster no estado da Flórida, EUA (Popenoe, 1974). As cultivares de atemoia mais encontradas no Brasil são ‘Thompson’ e ‘Gefner’. A ‘Gefner’ é mais adaptada às condições semiáridas e quentes, enquanto ‘Thompson’ tem sido indicada para climas subtropicais, sendo encontrada no sudoeste do estado de São Paulo e na região sul do Brasil (Pereira et al., 2011).

Tendo em vista a biodiversidade das espécies do gênero *Annona*, sua quimiodiversidade nos diferentes órgãos e a capacidade de ação contra doenças, patógenos e células cancerígenas, pode-se relatar os seguintes objetivos:

Objetivo geral: avaliar se há quimiodiversidade em órgãos de espécies de *Annona* capaz de provocar variações na atividade citotóxica contra células cancerígenas, em especial contra câncer de próstata (PC-3).

Objetivos específicos:

- Avaliar se há respostas diferenciais de extratos de acetato de etila e metanol de folha, caule, raiz e semente de *A. crassiflora*, *A. montana*, *A. squamosa*, *Annona atemoya* ‘Thompson’, *Annona atemoya* ‘Gefner’, *A. emarginata* e *A. neoinsignis* contra células de câncer de próstata PC-3;
- Determinar se há variações no perfil químico dos extratos dos diferentes órgãos vegetais com elevado potencial citotóxico, a fim de detectar compostos que possam ser considerados responsáveis pela maior citotoxicidade dos extratos;
- Analisar se há relação organo-específica entre a quimiodiversidade dos órgãos vegetais e sua citotoxicidade.

3.4 MATERIAL E MÉTODOS

3.4.1 Material vegetal

As folhas, caules, raízes e sementes das espécies de *Annona* estudadas do presente trabalho foram obtidas de árvores adultas *in situ* em diferentes regiões do Brasil, em março

de 2022. Foi coletado material vegetal de 5 indivíduos em estágio vegetativo (exceto sementes) de cada uma das espécies. Os caules utilizados foram ramos finos e das raízes foram utilizadas apenas a casca.

A *A. crassiflora* Mart. foi coletada em Paraguaçu, Minas Gerais, Brasil (21°35'37.9"S 45°50'01.2"O); *A. montana* Macfad. em Natividade da Serra, São Paulo, Brasil (23°22'33.8"S 45°26'33.7"O); *A. emarginata* (Schltdl.) H. Rainer e *A. atemoya* Mabb. 'Thompson' em São Bento do Sapucaí, São Paulo, Brasil (22°41'02.9"S 45°44'15.3"O); *A. squamosa* L. e *A. atemoya* Mabb. 'Gefner' em Guaíçara, São Paulo, Brasil (21°37'37.9"S 49°47'55.8"O) e *A. neoinsignis* H.Rainer em Lins, São Paulo, Brasil (21°39'02.1"S 49°44'59.5"O).

Das espécies *A. atemoya* 'Thompson' e *A. atemoya* 'Gefner' não foram obtidas raízes, uma vez que tais espécies são cultivadas em "porta-enxertos", portanto as raízes das plantas pertencem a outras espécies (*A. emarginata* e *A. neoinsignis*, respectivamente).

Foram obtidas sementes apenas de *A. crassiflora*, *A. squamosa*, *A. atemoya* 'Gefner' e *A. emarginata*.

3.4.2 Obtenção de extratos de acetato de etila e metanol

A obtenção dos extratos de acetato de etila e metanol foi realizada no Departamento de Biodiversidade e Bioestatística, do Instituto de Biociências, UNESP, Campus de Botucatu/SP, seguindo metodologia adaptada de Peña et al. (2022). O material vegetal foi seco em estufa de aeração forçada a 30°C e submetido a trituração minuciosa em moinho de faca. Foram utilizados 100 g de material seco moído de cada órgão vegetal das espécies de *Annona* estudadas no presente trabalho.

Posteriormente, o material foi submetido a extração nos solventes acetato de etila e metanol, a fim de obter compostos diferentes em cada extrato, uma vez que os solventes extraem compostos de acordo com sua polaridade (Katritzky et al., 2004).

Extrato de acetato de etila - A primeira etapa da extração consistiu em macerar 100g de material vegetal seco moído com 500ml acetato de etila à temperatura ambiente, durante três dias com agitação ocasional. O extrato foi filtrado e seco à temperatura ambiente até a evaporação do solvente, resultando no extrato de acetato de etila de cada órgão vegetal das

espécies de *Annona*. Com o material vegetal resultante foi elaborado o extrato metanólico (adaptado de Peña et al., 2022).

Extrato de metanol - o mesmo material vegetal submetido a extração com acetato de etila foi seco e acrescentado metanol (500 ml por três dias, com agitação ocasional) para maceração. O extrato foi filtrado e seco à temperatura ambiente até a evaporação do solvente, resultando no extrato de metanol de cada órgão vegetal das espécies de *Annona* (adaptado de Peña et al., 2022).

Em seguida os extratos foram armazenados em frascos âmbar à temperatura ambiente para serem utilizados posteriormente.

3.4.3 Ensaio de citotoxicidade

A citotoxicidade em linhagem de célula cancerígena PC-3 foi realizada no Instituto de Química da UNAM (Universidad Nacional Autónoma de México), sob coordenação de Dr. Mariano Martínez Vázquez, determinada de acordo com os protocolos estabelecidos pelo National Cancer Institute (INC) dos Estados Unidos (Skehan et al., 1990; Monks et al., 1991).

Os extratos de acetato de etila e metanol dos diferentes órgãos das espécies de *Annona* foram avaliados quanto a sua citotoxicidade contra PC-3.

As células PC-3 foram cultivadas em meio RPMI-1640 (meio *Roswell Park Memorial Institute* para cultivo celular) suplementado com 10% de SFB (soro fetal bovino) inativado, 100 UI/mL de penicilina G, 100 µg/mL de sulfato de estreptomicina, 0,25 µg/mL de anfotericina B e 2 mM de L-glutamina. As células foram armazenadas a 37°C em uma atmosfera de 5% de CO₂.

Os extratos foram dissolvidos em 500 µL de DMSO (dimetilsulfóxido) + 500 µL de RPMI-1640. Para a realização dos tratamentos, as diluições foram feitas em meio RPMI-1640, suplementado com 2% de SFB inativado. Para cada extrato, foram realizadas 4 repetições e 4 experimentos independentes.

Em uma placa de 96 poços foram colocados 100 µL da linhagem celular, que continha 1x10⁴ células. A placa foi então incubada por 24 horas a 37°C em 5% de CO₂. Posteriormente, foram lavados com PBS (tampão fosfato-salino) e adicionados 100 µL dos tratamentos, bem como do fármaco de referência cisplatino. A placa foi incubada por 24 ou

48 horas nas mesmas condições. Os grupos controle continham apenas um volume equivalente de cada linha celular e RPMI-1640 + 2% SFB.

As células foram então fixadas com solução aquosa de ácido tricloroacético a 10% (100 µL/poço). A placa foi incubada por 1 hora a 4°C. O sobrenadante foi descartado e a placa foi lavada 3 vezes com água corrente e deixada secar.

Posteriormente, as células foram tratadas com 100 µL de 0,4% de sulforrodamina B por 30 min em temperatura ambiente. A placa foi então lavada três vezes com solução de ácido acético a 1%. O corante foi extraído com uma solução de base Tris 10 mM pH 10,5. A densidade óptica (DO) foi determinada com um leitor de placas a um λ de 515 nm. A intensidade da cor é diretamente proporcional ao número de células vivas, portanto, quanto maior a cor, menor o percentual de inibição (%IC) do crescimento celular.

A citotoxicidade foi calculada de acordo com a equação: $\%IC = 100 - [B / A \times 100]$, onde A corresponde ao valor de DO das células não tratadas; e B, ao valor de DO de células tratadas com compostos de teste ou referência.

O IC50 de cada extrato foi determinado utilizando os dados obtidos no ensaio de citotoxicidade. Quanto menor o valor de IC50, menor a quantidade de extrato necessária para inibir o crescimento celular, uma vez que o IC50 significa a concentração utilizada para inibir 50% do crescimento celular.

A determinação do IC50 dos extratos foi realizada conforme descrito anteriormente, utilizando as concentrações 6,25 µg/mL, 12,5 µg/mL, 25 µg/mL, 50 µg/mL, 100 µg/mL e 200 µg/mL.

Uma vez que os experimentos foram realizados em quadruplicata, os dados são apresentados como a média $\pm$ desvio padrão (DP) de quatro experimentos independentes. Os valores de IC50 e diferenças estatísticas foram determinadas usando o software Graphpad Prism 6.0 (GraphPad Software Inc).

3.4.4 Perfil dos extratos e identificação de compostos presentes nos extratos mais citotóxicos

O perfil dos extratos de acetato de etila e metanol dos diferentes órgãos das espécies estudadas foi realizado no Instituto de Química da UNAM (*Universidad Nacional Autónoma*

de México), sob coordenação de Dr. Mariano Martínez Vázquez, por Cromatógrafo Líquido Agilent acoplado a Espectrômetro de Massa MS TOF/Q-TOF, modelo G6530B Dual AJS ESI, com coluna Poroshell 120 Ec-C18 2,7 μm , 4,6 mm x 50 mm.

A partir da detecção dos extratos com maior citotoxicidade contra PC-3 às 48h, foi realizada comparação entre os cromatogramas de extratos mais e menos citotóxicos para um mesmo órgão entre as diferentes espécies, a fim de detectar possíveis diferenças na composição química dos extratos.

A comparação foi realizada detectando nos cromatogramas dos extratos mais ativos compostos que não estavam presentes nos menos ativos, analisando tempo de retenção (minutos), abundância (%) e fragmento de massa molecular mais abundante do espectro de massas – M^+ (m/z) dos compostos.

3.4.5 Análises de componentes principais e agrupamento

Com os dados dos cromatogramas (tempo de retenção e fragmento de massa molecular mais abundante do espectro de massas – M^+) foram realizadas análises de componentes principais e agrupamento dos órgãos vegetais, a fim de compreender relações entre a quimiodiversidade das diferentes espécies estudadas. Em ambos os casos foram realizadas análises multivariadas utilizando ausência e presença dos compostos. Para análise de agrupamentos foi realizado dendrograma de similaridade pelo método UPGMA, utilizando o índice de Jaccard. Ambas as análises foram realizadas em software de licença livre PAST (Hammer et al., 2001).

3.5 RESULTADOS

3.5.1 Atividade citotóxica *in vitro* contra células PC-3

De modo geral observou-se variação na atividade citotóxica entre órgãos de uma mesma espécie e em um mesmo órgão de espécies diferentes, o que também variou em função do tipo de extrato. Desta forma, com o objetivo de facilitar a visualização dos resultados, elaborou-se uma classificação de citotoxicidade (e atribuiu-se uma cor) em função

das variações encontradas para a atividade citotóxica às 48h. Assim, se considerou de maior citotoxicidade quando $IC_{50} < 10 \mu\text{g/mL}$ (verde) e entre $10\text{-}25 \mu\text{g/mL}$ (amarelo); e de menor citotoxicidade quando IC_{50} entre $26\text{-}50 \mu\text{g/mL}$ (azul) e $IC_{50} > 50 \mu\text{g/mL}$ (vermelho), conforme observado em Tabela 2.

A espécie *A. emarginata* foi considerada a mais citotóxica contra PC-3, apresentando os menores valores de IC_{50} ($< 6,25 \mu\text{g/mL}$) às 24h e 48h quando empregado o extrato de acetato de etila de sementes, o que significa que são necessários menos do que $6,25 \mu\text{g/mL}$ do extrato para inibir 50% do crescimento celular. Este foi o menor valor de IC_{50} encontrado no experimento. Se for considerado somente as 48h, as espécies *A. crassiflora* e *A. montana* também alcançaram $IC_{50} < 6,25 \mu\text{g/mL}$ com extrato de acetato de etila, no entanto com o emprego de raízes. Ressalta-se que *A. crassiflora* e *A. montana* já apresentavam baixo IC_{50} às 24h com extrato de acetato de etila de raízes ($7,18 \mu\text{g/mL}$ e $8,5 \mu\text{g/mL}$, respectivamente) (Tabela 2).

A espécie *A. montana* também apresentou elevada atividade citotóxica, no entanto com extrato de acetato de etila de caule ($8,72 \mu\text{g/mL}$ às 24h e $7,75 \mu\text{g/mL}$ às 48h) e de modo semelhante, esta elevada atividade citotóxica foi observada em extrato de sementes *A. squamosa* com metanol ($7,56 \mu\text{g/mL}$ às 48h) (Tabela 2).

Considerando a classificação elaborada, um segundo grupo com citotoxicidade um pouco menor (destacados em amarelo – Tabela 2), porém ainda classificado como de elevada citotoxicidade, foi constituído pelos extratos de metanol de caule, raiz e semente de *A. crassiflora*, acetato de etila e metanol de folhas de *A. montana*, acetato de etila de raiz e semente de *A. squamosa*, metanol de semente de *Annona atemoya* “Gefner”, acetato de etila de folha, caule e raiz e metanol de folha, raiz e semente de *A. emarginata* e acetato de etila de raiz de *A. neoinsignis*.

Além de apresentar o extrato mais citotóxico do experimento, *A. emarginata* é a espécie com mais extratos dentro das classificações de elevada citotoxicidade, sendo 7 dentre 8 extratos testados para espécie, onde o único que não se encaixa na classificação de $IC_{50} < 10 \mu\text{g/mL}$ (verde) e entre $10\text{-}25 \mu\text{g/mL}$ (amarelo) é o extrato metanólico de caule.

Dentre os demais extratos, que são os que possuem menor citotoxicidade [IC_{50} entre $26\text{-}50 \mu\text{g/mL}$ (azul) e $IC_{50} > 50 \mu\text{g/mL}$ (vermelho)], destaca-se a espécie *Annona atemoya*

“Thompson”, por apresentarem todos seus extratos dentro das classificações menos citotóxicas (Tabela 2).

Tabela 2: IC50 dos extratos de acetato de etila e metanol de diferentes órgãos vegetais de *A. crassiflora*, *A. montana*, *A. squamosa*, *Annona atemoya* ‘Thompson’, *Annona atemoya* ‘Gefner’, *A. emarginata* e *A. neoinsignis* às 24 e 48 horas na linha celular de câncer de próstata PC-3. Classificação de cor para os valores de IC50 às 48h: <10 µg/mL (verde), 10-25 µg/mL (amarelo), 26-50 µg/mL (azul) e >50 µg/mL (vermelho).

IC50 [µg/mL]			
Espécies	Extratos	Tempo	
		24 h	48 h
Fármaco de referência	Cisplatino	79,8	15,8
<i>A. crassiflora</i>	Acetato de etila - Folha	>200	92,8 ± 0,002
	Acetato de etila - Caule	90,5 ± 0,003	39,9 ± 0,003
	Acetato de etila - Raiz	7,18 ± 0,004	<6,25
	Acetato de etila - Semente	34,9 ± 0,001	31,75 ± 0,000
	Metanol - Folha	44,9 ± 0,003	27,75 ± 0,002
	Metanol - Caule	35,9 ± 0,004	24,95 ± 0,003
	Metanol - Raiz	22 ± 0,004	15,62 ± 0,001
	Metanol - Semente	90,8 ± 0,001	23,37 ± 0,001
<i>A. montana</i>	Acetato de etila - Folha	17,45 ± 0,003	13,8 ± 0,001
	Acetato de etila - Caule	8,72 ± 0,004	7,75 ± 0,021
	Acetato de etila - Raiz	8,5 ± 0,001	<6,25
	Metanol - Folha	30,75 ± 0,002	25 ± 0,001
	Metanol - Caule	155,6 ± 0,002	103 ± 0,005
	Metanol - Raiz	84,5 ± 0,002	49,35 ± 0,001
<i>A. squamosa</i>	Acetato de etila - Folha	>200	100 ± 0,003
	Acetato de etila - Caule	70,8 ± 0,003	58,8 ± 0,009
	Acetato de etila - Raiz	31,85 ± 0,001	20,58 ± 0,002
	Acetato de etila - Semente	17,62 ± 0,003	12,5 ± 0,001
	Metanol - Folha	>200	182,4 ± 0,002
	Metanol - Caule	173 ± 0,002	139,6 ± 0,003
	Metanol - Raiz	69,8 ± 0,008	44,9 ± 0,002
	Metanol - Semente	11,48 ± 0,003	7,56 ± 0,004
<i>Annona atemoya</i> ‘Thompson’	Acetato de etila - Folha	98 ± 0,010	55 ± 0,005
	Acetato de etila - Caule	79 ± 0,004	42,5 ± 0,008
	Metanol - Folha	182 ± 0,005	44 ± 0,007

	Metanol - Caule	>200	44,5 ± 0,010
<i>Annona atemoya</i> 'Gefner'	Acetato de etila - Folha	200 ± 0,005	106 ± 0,006
	Acetato de etila - Caule	71 ± 0,004	66 ± 0,007
	Acetato de etila - Semente	70 ± 0,008	48,5 ± 0,005
	Metanol - Folha	158 ± 0,006	41 ± 0,007
	Metanol - Caule	>200	>200
	Metanol - Semente	32,5 ± 0,005	12 ± 0,005
<i>A. emarginata</i>	Acetato de etila - Folha	15,25 ± 0,002	10,87 ± 0,005
	Acetato de etila - Caule	34,5 ± 0,006	24,75 ± 0,005
	Acetato de etila - Raiz	22,25 ± 0,002	15 ± 0,004
	Acetato de etila - Semente	<6,25	<6,25
	Metanol - Folha	14,37 ± 0,011	12,25 ± 0,009
	Metanol - Caule	88 ± 0,005	33,5 ± 0,002
	Metanol - Raiz	35 ± 0,003	20,75 ± 0,001
	Metanol - Semente	17,5 ± 0,007	10,25 ± 0,006
<i>A. neoinsignis</i>	Acetato de etila - Folha	>200	>200
	Acetato de etila - Caule	159,6 ± 0,002	109,6 ± 0,002
	Acetato de etila - Raiz	23,62 ± 0,002	20 ± 0,002
	Metanol - Folha	>200	123 ± 0,002
	Metanol - Caule	99,8 ± 0,001	46,25 ± 0,002
	Metanol - Raiz	50 ± 0,001	29,95 ± 0,001

Os resultados permitem concluir, portanto, que não há um padrão de respostas em relação ao órgão e a citotoxicidade entre as espécies, por exemplo, raízes de diferentes espécies apresentam citotoxicidades distintas. Deste modo, se hipotetiza que um mesmo órgão apresenta composição distinta de acordo com a espécie, o que resulta nas diferentes atividades citotóxicas contra PC-3. As respostas relativas às comparações entre as composições dos extratos estão apresentadas a seguir.

3.5.2 Perfil e identificação dos compostos presentes nos extratos mais citotóxicos

A comparação dos dados dos cromatogramas (tempos de retenção, abundâncias e fragmentos de massas moleculares mais abundantes dos compostos) entre extratos dos órgãos com maior e menor citotoxicidade permitiu detectar diferenças na composição química que podem estar relacionadas com a citotoxicidade frente às células de câncer de próstata (PC-3).

Neste contexto, estão apresentados na Tabela 3 dados dos compostos que apareceram de forma diferencial nos extratos mais e menos citotóxicos indicados pela cor conforme classificação: verde – IC₅₀ <10 µg/mL às 48h; amarelo – IC₅₀ 10 a 25 µg/mL às 48h; azul – IC₅₀ 26 a 50 µg/mL às 48h; vermelho - >50 µg/mL às 48h; preto – não testado. Na Figura 1 é possível observar os cromatogramas referentes aos extratos com maior citotoxicidade, representados em verde na Tabela 3, onde se destacam picos que diferem os extratos.

Pode-se observar na Tabela 3 que os compostos que diferenciam os extratos e possivelmente tenham contribuído para a maior citotoxicidade dos extratos (verde e amarelo) não aparecem nos extratos menos citotóxicos (azul e vermelho), ou quando aparecem, estão em menor abundância. Ressalta-se que em alguns extratos menos citotóxicos (azul e vermelho), observamos a presença de compostos no mesmo tempo de retenção de extratos mais citotóxicos (verde e amarelo), porém os fragmentos de massa molecular mais abundantes (M⁺) são diferentes, significando portanto, que são compostos distintos.

As comparações entre a composição química dos órgãos estão apresentadas a seguir.

- Comparação entre extratos de sementes

Ao comparar os cromatogramas com o extrato de acetato de etila de sementes de *A. emarginata*, o qual apresentou maior citotoxicidade, foi possível detectar a presença de dois compostos em sementes de *A. emarginata* que não foram detectados nas demais espécies. Tais compostos possuem tempo retenção de 17,32 min (8,5% de abundância e M⁺ 611 *m/z*) e 17,9 min (13,89% de abundância e M⁺ 639 *m/z*) (Tabela 3).

Em relação aos cromatogramas dos extratos metanólicos de semente, verifica-se que o extrato de *A. squamosa* apresentou maior citotoxicidade (IC₅₀ 7,56 ± 0,004 µg/mL). Destaca-se no cromatograma o composto com tempo de retenção de 17,3 min (5,44 % de abundância e M⁺ 595 *m/z*). Tal composto também aparece nos extratos de metanol de sementes de *A. emarginata* (17,3 min, 4,18% de abundância e M⁺ 595 *m/z*) e *Annona atemoya* 'Gefner' (17,3 min, 0,9% de abundância e M⁺ 595 *m/z*). Em extrato de metanol de semente de *A. crassiflora* não foi detectado o composto neste tempo de retenção (17,3 min). Foi possível observar que quanto maior a abundância do composto de maior citotoxicidade do extrato contra PC-3 (*A. squamosa*: abundância 5,44% e IC₅₀ 7,56 µg/mL às 48h; *A.*

emarginata: abundância 4,18% e IC50 10,25 µg/mL às 48h; *Annona atemoya* 'Gefner': 0,9% e IC50 12 µg/mL às 48h; *A. crassiflora*: composto não detectado e IC50 23,37 µg/mL às 48h).

- Comparação entre extratos de raízes

Os extratos de acetato de etila de raízes mais citotóxicos foram de *A. crassiflora* e *A. montana* (verde), seguidos por *A. emarginata*, *A. squamosa* e *A. neoinsignis*, que também apresentaram baixos valores de IC50 (amarelo).

Os compostos que diferenciam o extrato de acetato de etila de raiz de *A. crassiflora* se encontram nos tempos de retenção 15,4 min (6,6 % de abundância e M+ 639 *m/z*), 16,5 min (15,2 % e M+ 639 *m/z*), 17,1 min (4,3 % de abundância e M+ 639 *m/z*), 17,2 min (1,8 % de abundância e M+ 639 *m/z*) e 17,7 min (7,2 % de abundância e M+ 639 *m/z*).

No extrato de acetato de etila de raízes de *A. montana* foram detectados os compostos nos tempos de retenção 18,6 min (23,6 % de abundância e M+ 597 *m/z*) e 18,7 min (7,8 % de abundância e M+ 597 *m/z*). Tais compostos não foram detectados em nenhum outro extrato de acetato de etila de raízes.

Observa-se, portanto, que os extratos de acetato de etila de raízes de *A. crassiflora* e *A. montana* apresentam elevada citotoxicidade (verde), porém a composição química é distinta entre as espécies.

Os extratos de acetato de etila de raízes de *A. emarginata*, *A. squamosa* e *A. neoinsignis* que apresentaram menor citotoxicidade, também possuíam alguns compostos que não se repetiam nos demais extratos de acetato de etila de raízes, como o composto encontrado no tempo de retenção 18,9 min (8,7 % de abundância e M+ 639 *m/z*) em raízes de *A. emarginata* e em 16,7 min (5,4 % de abundância e M+ 639 *m/z*) em raízes de *A. squamosa*. No entanto, o composto detectado em 20,6 min foi encontrado nos extratos acetato de etila de raízes de *A. squamosa* (20,6 min, 10,9 % de abundância e M+ 645 *m/z*) e *A. neoinsignis* (20,6 min, 28,1 % de abundância e M+ 645 *m/z*).

Os extratos metanólicos de raízes mais citotóxicos foram de *A. crassiflora* e *A. emarginata*. Em *A. crassiflora*, os compostos que se destacam dos demais extratos metanólicos de raízes foram encontrados em 7,7 min (10,1 % de abundância e M+ 344 *m/z*),

7,8 min (13,3 % de abundância e M+ 344 m/z), 15,4 min (5,6 % de abundância e M+ 639 m/z), 15,8 min (4,5 % de abundância e M+ 639 m/z), 16 min (3,1 % de abundância e M+ 639 m/z), 16,4 min (5,9 % de abundância e M+ 639 m/z), 17,1 min (1,4 % de abundância e M+ 639 m/z) e 17,6 min (1,5 % de abundância e M+ 639 m/z). Apenas o composto encontrado em 15,8 min se repete no extrato metanólico de raízes de *A. squamosa* (15,8 min, 0,4 % de abundância e M+ 639 m/z), porém com menor abundância.

No extrato metanólico de raízes de *A. emarginata* foram detectados os compostos nos tempos de retenção 6,8 min (11,9 % de abundância e M+ 356 m/z), 7,3 min (33,3 % de abundância e M+ 266 m/z), 7,8 min (2,7 % de abundância e M+ 352 m/z) e 8,1 min (9,2 % de abundância e M+ 296 m/z), que não se repetem nos demais extratos metanólicos de raízes.

- Comparação entre extratos de caules

Entre os extratos de acetato de etila de caule, o extrato mais citotóxico foi de *A. montana* seguido pelo de *A. emarginata*. Os compostos detectados no extrato de acetato de etila de caule de *A. montana* que diferem dos demais extratos são encontrados no tempo de retenção 16,9 min (12,05 % de abundância e M+ 613 m/z), 17,3 min (7,93 % de abundância e M+ 575 m/z), 18,6 min (21,2 % de abundância e M+ 597 m/z) e 19 min (3,86 % de abundância e M+ 612 m/z). Já em *A. emarginata*, o composto que difere seu extrato de acetato de etila de caule é encontrado no tempo de retenção 17,1 min (4,09 % de abundância e M+ 331 m/z) (Tabela 3).

O extrato de metanol de caule mais citotóxico foi de *A. crassiflora*, onde os compostos que diferem tal extrato dos demais extratos de metanol de caule são encontrados nos tempos de retenção 7 min (7,72 % de abundância e M+ 328 m/z), 7,13 min (6,75 % de abundância e M+ 328 m/z), 8,2 min (16,01 % de abundância e M+ 310 m/z) e 8,3 min (17,6 % de abundância e M+ 310 m/z) (Tabela 3).

- Comparação entre extratos de folhas

Os extratos de acetato de etila e metanol de folhas apresentam baixa citotoxicidade, exceto para *A. montana* e *A. emarginata*.

Em *A. montana* se destacam no extrato de acetato de etila de folhas os compostos com tempo de retenção 16,8 min (6,6 % de abundância e M+ 613 *m/z*), 17,2 min (7,32 % de abundância e M+ 575 *m/z*), 18,5 min (22,70 % de abundância e M+ 597 *m/z*) e 18,7 min (7,17% de abundância e M+ 597 *m/z*) que não aparecem nos demais cromatogramas de extrato de acetato de etila de folhas, bem como o composto 17,13 min (19,9 % de abundância e M+ 230 *m/z*), 18,9 min (15,6 % de abundância e M+ 639 *m/z*) e 20,6 min (9,5 % de abundância e M+ 623 *m/z*) em *A. emarginata*, que também não aparece nos demais cromatogramas de extrato de acetato de etila de folhas (Tabela 3).

No extrato metanólico de folhas de *A. montana* os compostos que diferem dos demais extratos metanólicos de folhas se encontram nos tempos de retenção 16,9 min (10,5 % de abundância e M+ 613 *m/z*), 17,3 min (4,6 % de abundância e M+ 575 *m/z*), 18,6 min (14,7 % de abundância e M+ 597 *m/z*) e 18,7 min (6,92 % de abundância e M+ 597 *m/z*), bem como os compostos que diferem o extrato metanólico de folhas de *A. emarginata* dos demais se encontra no tempo de retenção 17,13 min (15,1 % de abundância e M+ 639 *m/z*) e 17,9 min (19,6 % de abundância; M+ 639 *m/z*) (Tabela 3).

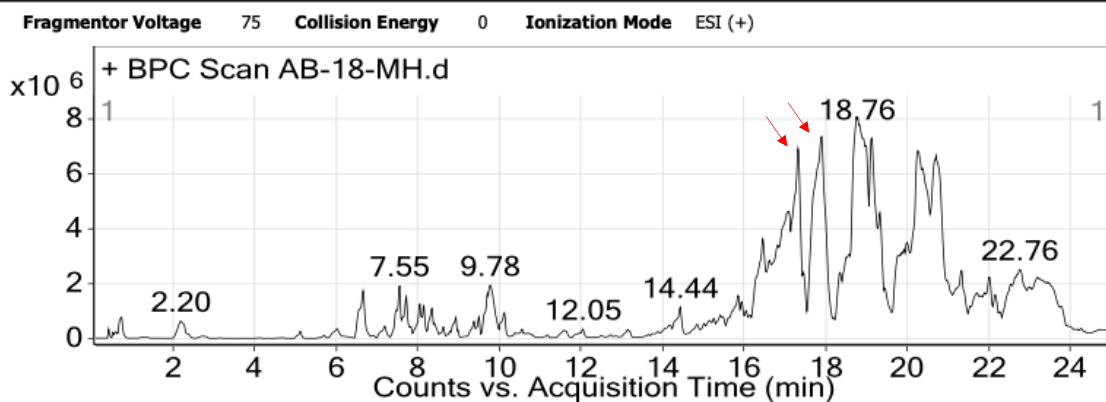
Tabela 3: Classificação de citotoxicidade dos diferentes extratos das espécies de *Annona* contra células PC-3 através de diferentes cores baseada nos valores de IC50 obtidos às 48h. Identificação dos compostos presentes em cada extrato vegetal. TR (min): Tempo de retenção em minutos; Abund. (%): Abundância em porcentagem; M+ (*m/z*): Fragmento de massa molecular mais abundante do espectro de massas, em relação a massa/carga. Classificação de citotoxicidade dos extratos por cor: Verde - IC50 <10 µg/mL; Amarelo - IC50 10-25 µg/mL; Azul - IC50 26-50 µg/mL; Vermelho - IC50 >50 µg/mL; Preto – não testado.

Órgão vegetal	Extrato	<i>A. crassiflora</i>			<i>A. montana</i>			<i>A. emarginata</i>			<i>Annona x atemoya</i> 'Thompson'			<i>Annona x atemoya</i> 'Gefner'			<i>A. squamosa</i>			<i>A. neoinsignis</i>		
		TR (min)	Abund. (%)	M+ (m/z)	TR (min)	Abund. (%)	M+ (m/z)	TR (min)	Abund. (%)	M+ (m/z)	TR (min)	Abund. (%)	M+ (m/z)	TR (min)	Abund. (%)	M+ (m/z)	TR (min)	Abund. (%)	M+ (m/z)	TR (min)	Abund. (%)	M+ (m/z)
Folha	AcOEt	-	-	-	16,8	6,6	613	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
		-	-	-	-	-	-	17,1	19,9	230	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
		-	-	-	17,2	7,3	575	-	-	-	17,2	1,7	617	17,2	2,3	639	-	-	-	-	-	-
		-	-	-	18,5	22,7	597	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
		-	-	-	18,7	7,1	597	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
		-	-	-	-	-	-	18,9	15,6	639	-	-	-	-	-	-	18,9	5,4	623	-	-	-

		20,6	1,5	593	-	-	-	20,6	9,5	623	-	-	-	20,6	2,6	645	-	-	-	-	-	-		
	MeOH	-	-	-	16,9	10,5	613	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-			
		-	-	-	-	-	-	17,1	15,1	639	-	-	-	17,1	0,8	661	-	-	-	-	-	-		
		-	-	-	17,3	4,6	575	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-			
		-	-	-	-	-	-	17,9	19,6	639	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-			
		-	-	-	18,6	14,7	597	-	-	-	18,6	1,1	617	-	-	-	-	-	-	-	-			
		-	-	-	18,7	6,9	597	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-			
Caule	AcOEt	-	-	-	16,9	12	613	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-			
		17,1	1,8	661	-	-	-	17,1	4	331	-	-	-	17,1	0,6	661	-	-	-	-	-			
		-	-	-	17,3	7,9	575	-	-	-	17,3	0,7	617	-	-	-	-	-	17,3	0,9	1129			
		-	-	-	18,6	21,2	597	-	-	-	18,6	14,3	617	18,6	8,8	619	18,6	0,8	619	-	-	-		
		19	3,4	645	19	3,86	612	-	-	-	19	11	623	19	2,7	645	19	4,4	645	19	1,4	645		
	MeOH	7	7,7	328	7	0,2	370	-	-	-	7	2,5	300	7	0,4	300	7	0,9	330	-	-	-		
		7,1	6,7	328	-	-	-	7,1	0,2	342	7,1	2,1	300	-	-	-	7,1	0,7	330	-	-	-		
		8,2	16	310	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-			
		8,3	17,6	310	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-			
		Raiz	AcOEt	15,4	6,6	639	-	-	-	-	-	-							15,4	0,4	639	-	-	-
16,5	15,2			639	-	-	-	-	-	-							-	-	-	-	-	-		
-	-			-	-	-	-	-	-	-							16,7	5,4	639	-	-	-		
17,1	4,3			639	-	-	-	-	-	-							17,1	1,6	639	-	-	-		
17,2	1,8			639	-	-	-	17,2	8,4	539							17,2	0,9	639	-	-	-		
17,7	7,2			639	-	-	-	-	-	-							-	-	-	-	-	-		
-	-			-	18,6	23,6	597	-	-	-							18,6	5,7	617	-	-	-		
-	-			-	18,7	7,8	597	-	-	-							-	-	-	-	-	-		
-	-			-	-	-	-	18,9	8,7	639							-	-	-	-	-	-		
-	-			-	-	-	-	-	-	-							20,6	10,9	645	20,6	28,1	645		
MeOH	-		-	-	-	-	-	6,8	11,9	356							-	-	-	-	-	-		
	-		-	-	-	-	-	7,3	33,3	266							-	-	-	-	-	-		
	7,7		10,1	344	-	-	-	-	-	-							-	-	-	-	-	-		
	7,8		13,3	344	7,8	1,5	372	7,8	2,7	352							-	-	-	7,8	0,7	296		
	-		-	-	8,1	1,2	292	8,1	9,2	296							-	-	-	-	-	-		
	15,4		5,6	639	-	-	-	-	-	-							-	-	-	-	-	-		
	15,8		4,5	639	-	-	-	-	-	-							15,8	0,4	639	-	-	-		
	16		3,1	639	-	-	-	-	-	-							-	-	-	-	-	-		
	16,4		5,9	639	-	-	-	-	-	-							-	-	-	-	-	-		
	17,1		1,4	639	-	-	-	-	-	-							-	-	-	-	-	-		
	17,6		1,5	639	-	-	-	-	-	-							-	-	-	-	-	-		
Semente	AcOEt	-	-	-				17,3	8,5	611							-	-	-					
		-	-	-				17,9	13,8	639							-	-	-					
	MeOH	-	-	-				17,3	4,1	595							17,3	0,9	595	17,3	5,4	595		

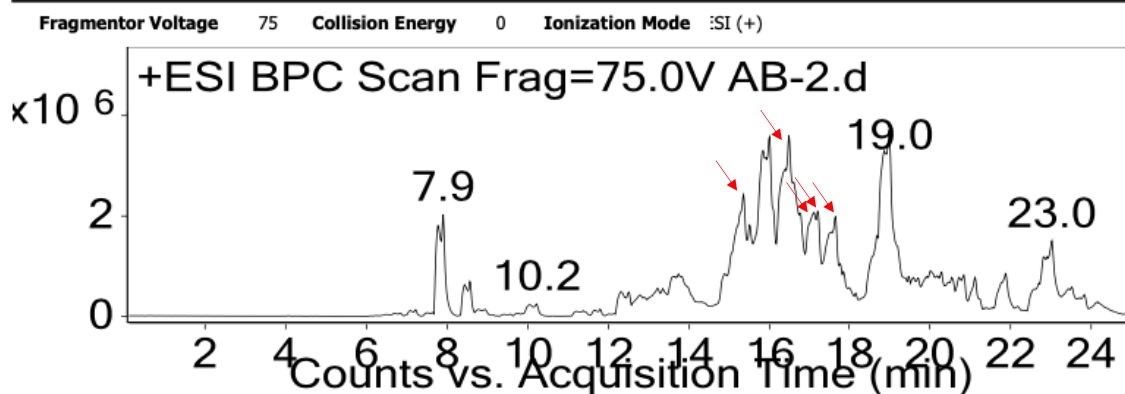
A. emarginata – Semente – Acetato de Etila – IC50 <6,25 (48h)

User Chromatograms



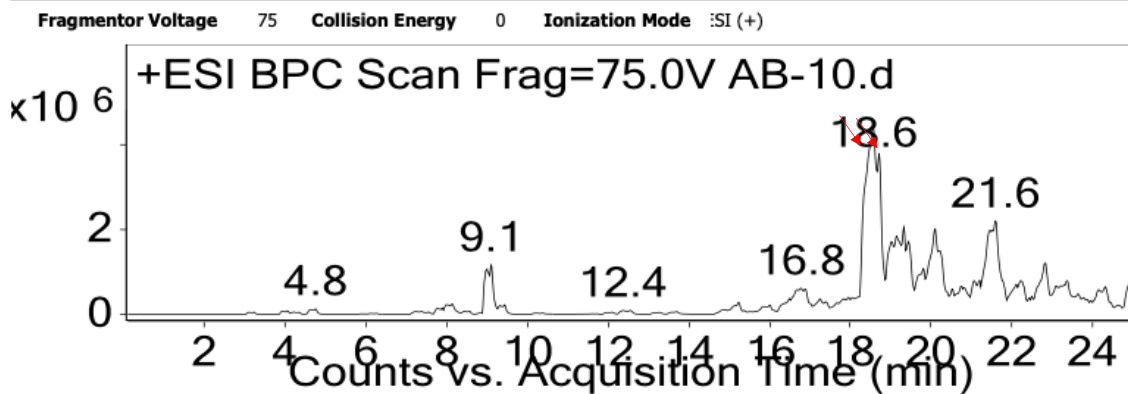
A. crassiflora – Raiz – Acetato de Etila – IC50 <6,25 (48h)

User Chromatograms



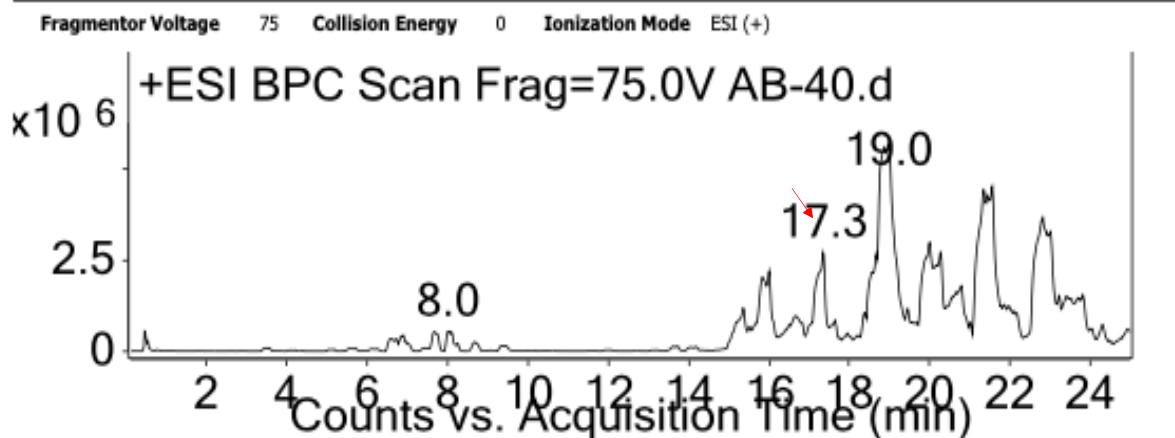
A. montana – Raiz – Acetato de Etila – IC50 <6,25 (48h)

User Chromatograms



A. squamosa – Semente – Metanol – IC₅₀ 7,56 µg/mL (48h)

User Chromatograms



A. montana – Caule – Acetato de Etila – IC₅₀ 7,75 µg/mL (48h)

User Chromatograms

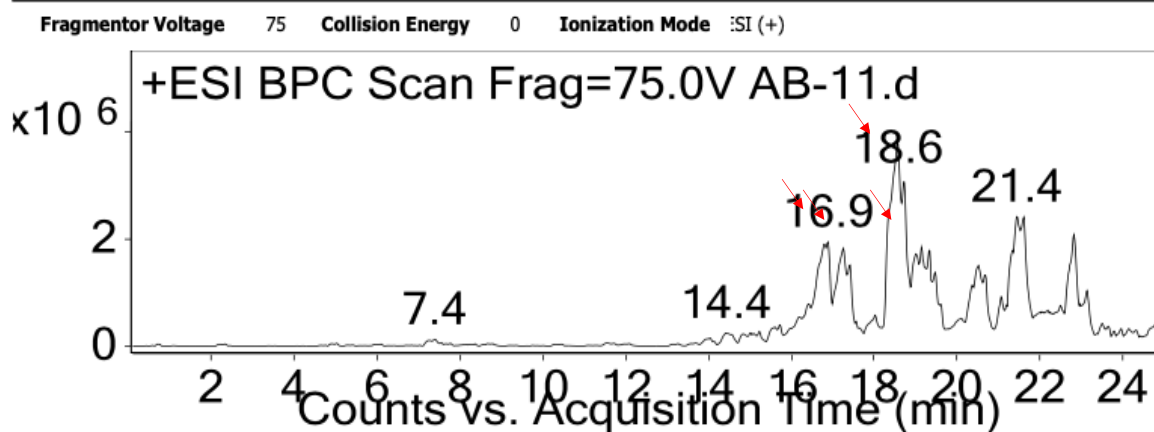


Figura 1: Cromatogramas dos extratos com valores de IC₅₀ inferiores a 10 µg/mL, representados pela cor verde na Tabela 3.

Em resumo, pode-se relatar que existem compostos detectados em extratos mais citotóxicos que não foram detectados em extratos menos citotóxicos. A abundância de alguns compostos, como por exemplo o encontrado em 17,3 min (M^+ 595 m/z) em extrato metanólico de sementes de *A. squamosa*, *A. emarginata* e *Annona atemoya* 'Gefner, pode

estar relacionada com sua contribuição para citotoxicidade, uma vez que quanto maior a abundância de determinado composto, maior a citotoxicidade do extrato. A detecção de compostos diferentes em extratos de um mesmo órgão vegetal e com mesma citotoxicidade, como por exemplo em raízes de *A. crassiflora* e *A. montana* indica que a ação não está relacionada à organo-especificidade do órgão, mas sim a sua quimiodiversidade. As relações entre a quimiodiversidade dos órgãos das diferentes espécies, com base nos dados dos cromatogramas (tempos de retenção e fragmentos de massa moleculares mais abundantes de todos os compostos de cada extrato) estão apresentados a seguir nas análises de componentes principais e agrupamentos.

3.5.3 Quimiodiversidade dos órgãos das diferentes espécies de *Annona*

As análises de componentes principais e de agrupamento realizadas por órgãos, com cada um dos extratos (acetato de etila e metanol), para cada uma das espécies de *Annona* estudadas, considerando os tempos de retenção (minutos) e o fragmento de massa molecular mais abundante do espectro de massas – M^+ (m/z), permitem relatar um total de 160 compostos em sementes, 241 em raízes, 370 em caules e 276 em folhas, distribuídos de modo distinto entre as espécies.

- Quimiodiversidade das sementes

Em relação às sementes, os agrupamentos ocorreram em função das espécies. *Annona atemoya* 'Gefner' e *A. squamosa* apresentaram composições mais próximas, seguidas por *A. crassiflora*, enquanto *A. emarginata* apresenta composição mais diversa do grupo, conforme observado nas Figuras 2 e 3.

De modo geral, verifica-se que a espécie *A. crassiflora* foi a que apresentou o maior número de compostos nas sementes, tendo sido encontrados 50 compostos no extrato de acetato de etila e 65 compostos no extrato com metanol. Dentre os compostos encontrados, 38 são coincidentes (mesmo tempo de retenção e M^+) entre os extratos de acetato de etila e metanol.

A análise de componentes principais (Figura 3) demonstra que o extrato de acetato de etila de sementes da *A. emarginata* apresenta mais diferenças em sua quimiodiversidade em relação as demais espécies estudadas.

Agrupamento de extratos de sementes por Quimiodiversidade

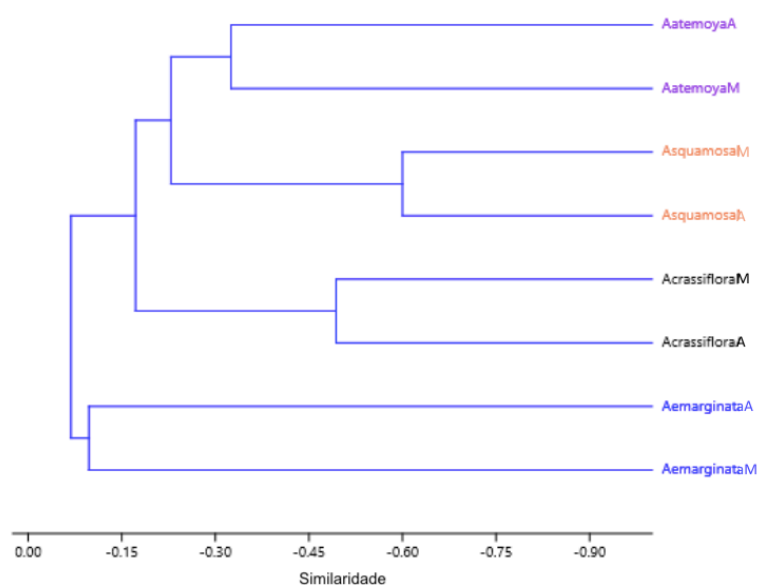


Figura 2: Dendrograma de similaridade da quimiodiversidade dos extratos de acetato de etila (A) e metanol (M) de sementes de *A. crassiflora*, *A. emarginata*, *A. squamosa* e *Annona atemoya* 'Gefner'.

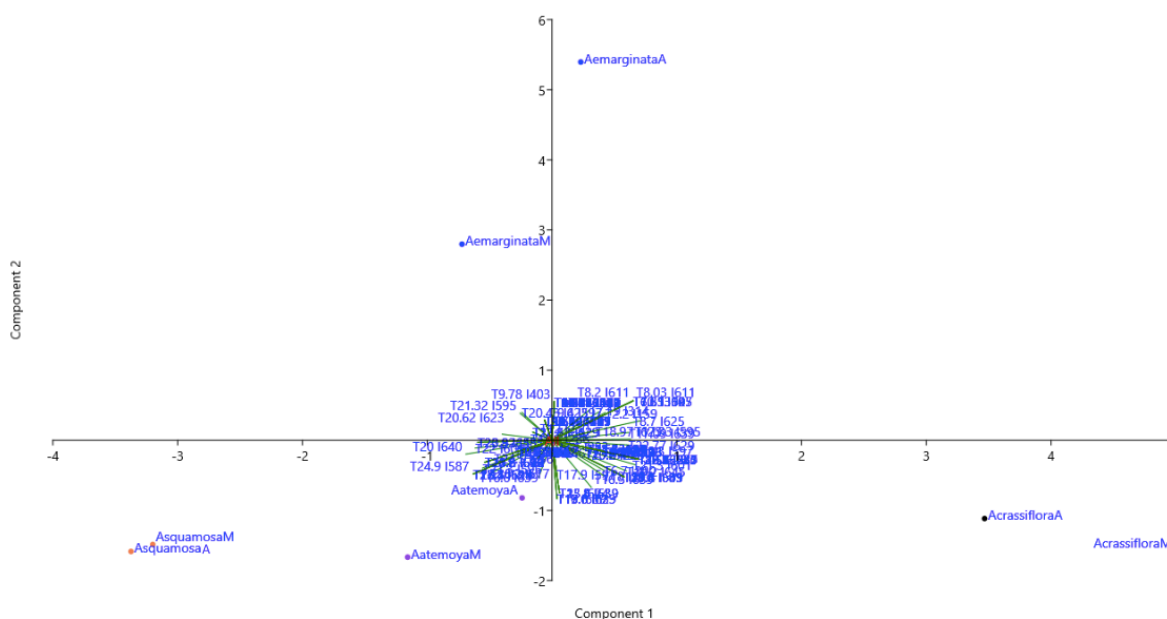


Figura 3: Análise de componentes principais de extratos de acetato de etila (A) e metanol (M) de sementes de *A. crassiflora*, *A. emarginata*, *A. squamosa* e *Annona atemoya* 'Gefner'.

Em relação às raízes, a análise de agrupamento demonstra proximidade na composição química entre os extratos de acetato de etila e metanol de *A. crassiflora*, bem como entre os de *A. montana*. Já *A. squamosa* e *A. neoinsignis* apresentaram proximidade entre seus extratos de raízes de acordo com o solvente utilizado, sendo o extrato de acetato de etila de *A. squamosa* mais próximo do extrato de acetato de etila de *A. neoinsignis*, assim como o extrato metanólico de *A. squamosa* é mais próximo do extrato metanólico de *A. neoinsignis* (Figura 4).

Os dados de raízes mostram que, assim como nas sementes, a espécie *A. crassiflora* foi a que apresentou maior número de compostos, em relação as demais espécies estudadas, possuindo 38 compostos no extrato de acetato de etila e 58 no extrato de metanol, sendo 23 compostos coincidentes entre os dois extratos, e por este motivo se encontra isolada das demais espécies.

Na análise de componentes principais das raízes verifica-se proximidade na quimiodiversidade dos extratos de acetato de etila e metanol de *A. crassiflora*, que se encontram em quadrantes opostos a *A. montana*, reforçando as diferenças na quimiodiversidade da espécie. O extrato de acetato de etila de *A. emarginata* apresenta maior similaridade a *A. montana* (Figura 5), conforme também observado na análise de agrupamento (Figura 4).

Agrupamento de extratos de raízes por Quimiodiversidade

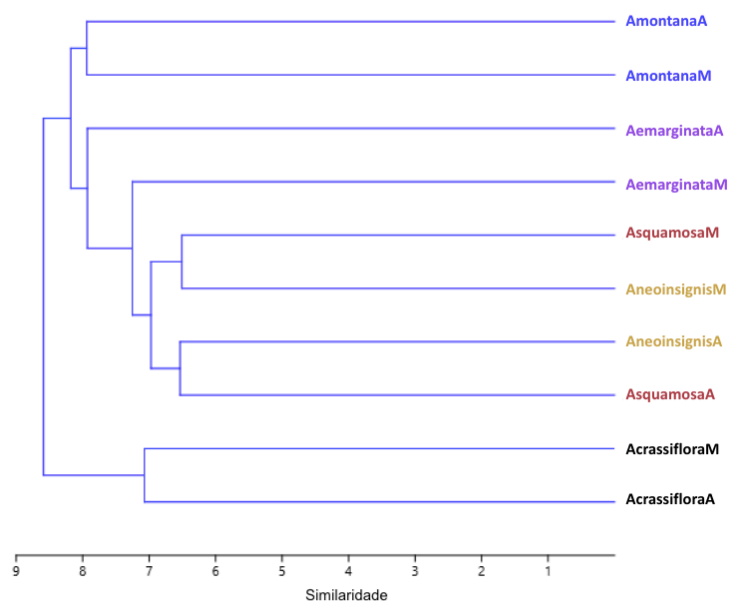


Figura 4: Dendrograma de similaridade da quimiodiversidade dos extratos de acetato de etila (A) e metanol (M) de raízes de *A. crassiflora*, *A. montana*, *A. emarginata*, *A. squamosa* e *A. neoinsignis*.

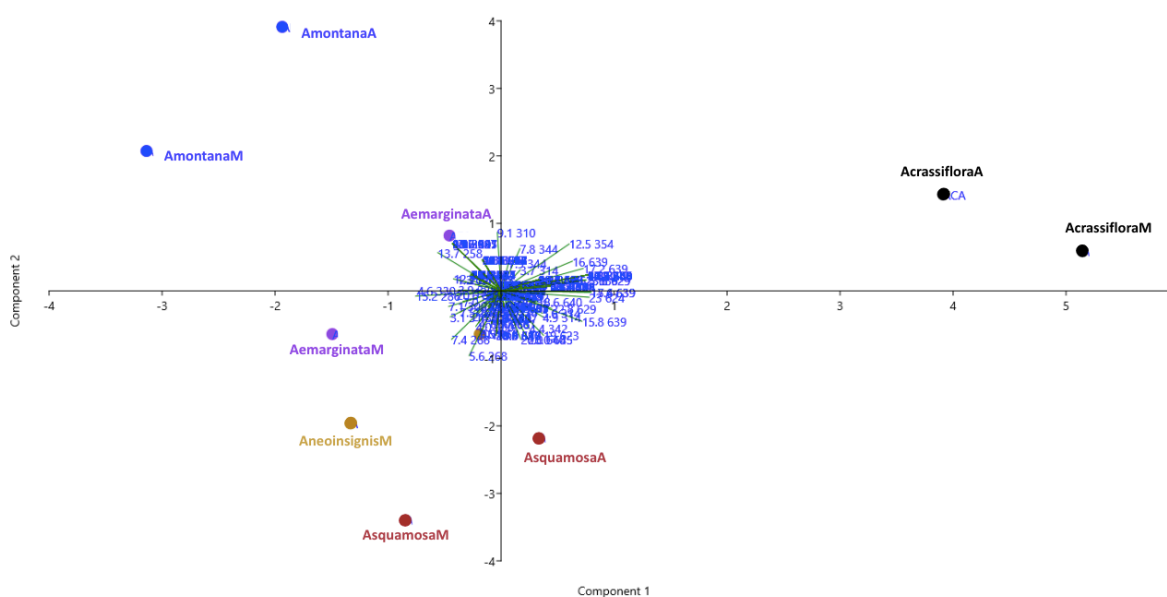
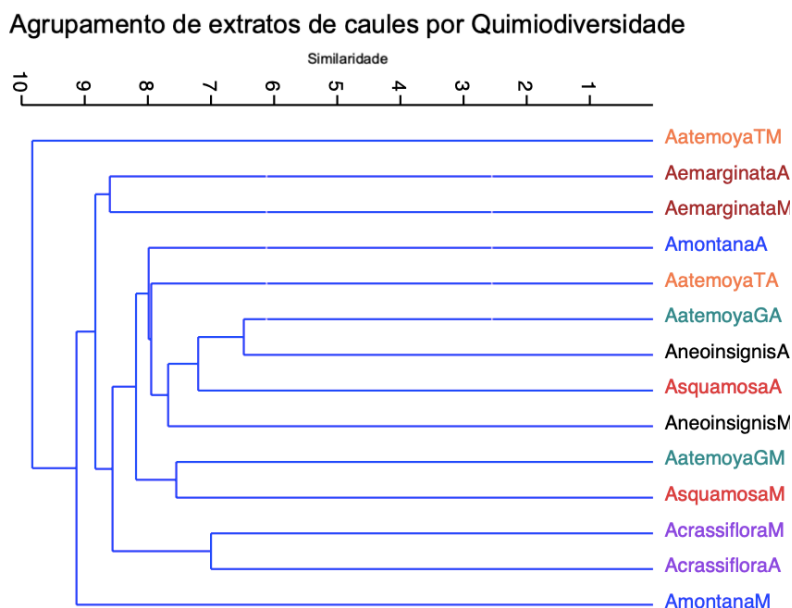


Figura 5: Análise de componentes principais de extratos de de acetato de etila (A) e metanol (M) de raízes de *A. crassiflora*, *A. montana*, *A. emarginata*, *A. squamosa* e *A. neoinsignis*.

Com os extratos de caules, a análise de componentes principais (Figura 7) demonstra proximidade na quimiodiversidade dos extratos de acetato de etila e metanol de *A. emarginata* e *A. montana*, por estarem no mesmo quadrante.



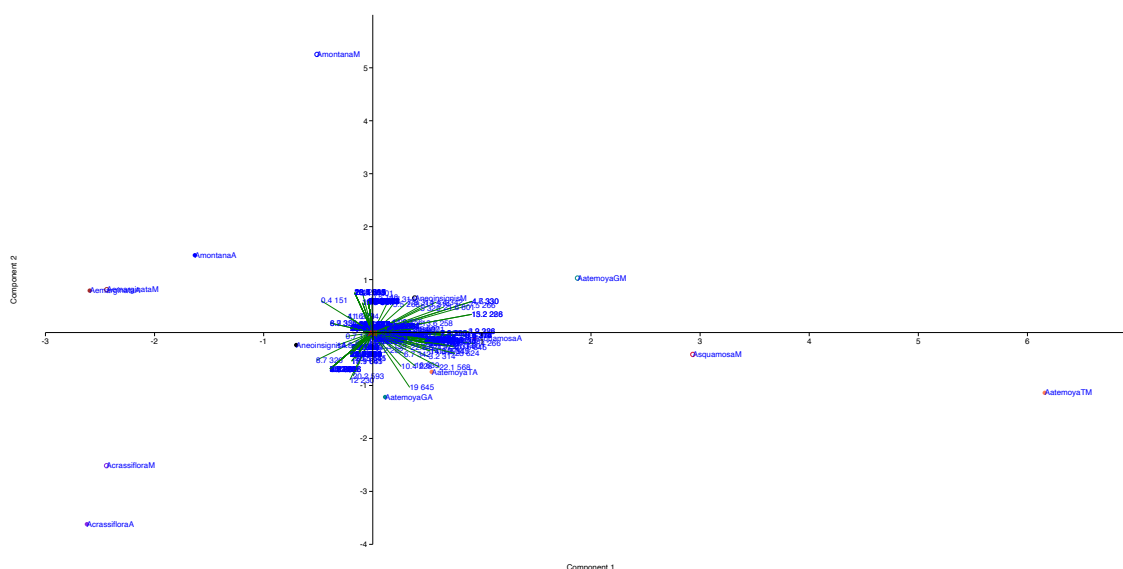


Figura 7: Análise de componentes principais de extratos de de acetato de etila (A) e metanol (M) de caules de *A. crassiflora*, *A. montana*, *A. squamosa*, *Annona atemoya* ‘Thompson’, *Annona atemoya* ‘Gefner’, *A. emarginata* e *A. neoinsignis*

Em relação as folhas, a análise de componentes principais (Figura 9) demonstra proximidade na composição química dos extratos de acetato de etila e metanol de *A. crassiflora*, *A. neoinsignis* e *A. emarginata*, por se encontrarem no mesmo quadrante.

A espécie com maior número de compostos nas folhas é *Annona atemoya* “Gefner”, contendo 34 compostos em seu extrato de acetato de etila e 64 no extrato metanólico, sendo 22 compostos coincidentes entre ambos os extratos. O elevado número de compostos em seu extrato metanólico pode se refletir também em sua diversidade, uma vez que tal extrato está distante do demais na análise de componentes principais (Figura 9).



Figura 8: Dendrograma de similaridade da quimiodiversidade dos extratos de acetato de etila (A) e metanol (M) de folhas de *A. crassiflora*, *A. montana*, *A. squamosa*, *Annona atemoya* ‘Thompson’, *Annona atemoya* ‘Gefner’, *A. emarginata* e *A. neoinsignis*

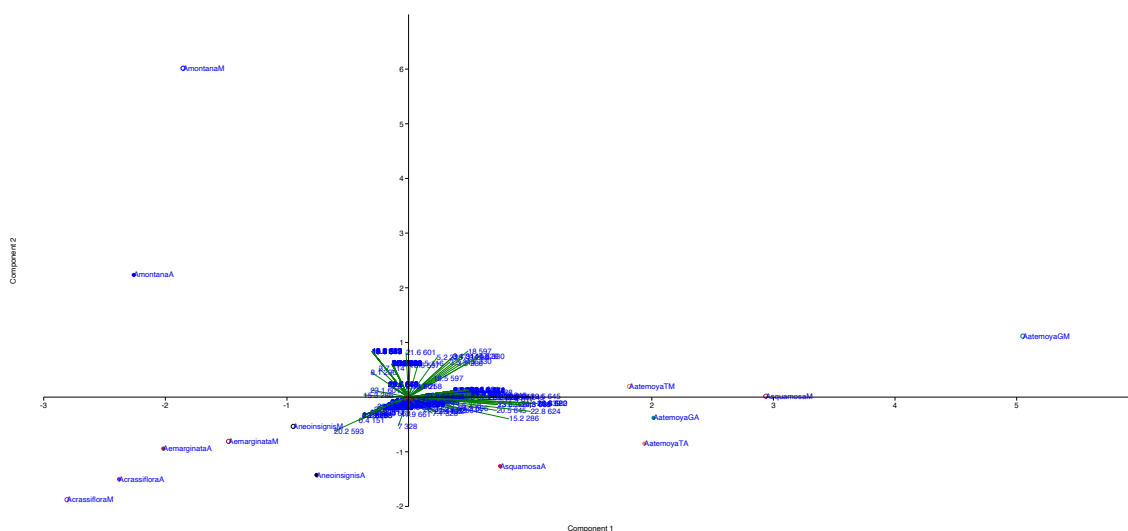


Figura 9: Análise de componentes principais de extratos de de acetato de etila (A) e metanol (M) de folhas de *A. crassiflora*, *A. montana*, *A. squamosa*, *Annona atemoya* ‘Thompson’, *Annona atemoya* ‘Gefner’, *A. emarginata* e *A. neoinsignis*.

3.6 DISCUSSÃO

Em relação às sementes não foram encontrados relatos que utilizassem extratos de acetato de etila ou metanol de *Annona* contra células PC-3. No entanto foram encontrados para diversas outras linhagens celulares, como observado na Tabela 4.

No que se refere às células PC-3, o extrato de acetato de etila de semente de *A. emarginata* (IC₅₀ <6,25 µg/mL às 24h – Tabela 2), que foi o mais citotóxico do presente trabalho, também é o mais citotóxico dos extratos de sementes de *Annona* testados contra PC-3, que realizaram avaliação do IC₅₀, encontrados na literatura, que foram os extratos etanólico (Carrillo et al., 2020) e aquoso (Shehata et al., 2021) de sementes de *A. squamosa*.

O segundo extrato de sementes mais citotóxico contra PC-3 obtido no presente trabalho foi o metanólico de *A. squamosa* (IC₅₀ 7,56 µg/mL às 48h - Tabela 2), que se assemelha ao observado por Shehata et al. (2021) com extrato aquoso de sementes de *A. squamosa* (cultivar *Annona b.*) contra PC-3 (IC₅₀ 7,31 µg/mL), onde Shehata et al. (2021) sugere que a citotoxicidade das sementes se deve a presença de polifenóis.

Estudo realizado por Prado et al. (2020) também testou extrato de semente de *Annona* contra PC-3, mas sem avaliar o IC₅₀. Em tal trabalho foi utilizado extrato de metanol/acetona/água de sementes de *A. crassiflora*, onde a inibição total do crescimento celular ocorreu com 16,60 µg/mL de extrato. No presente estudo, os extratos de sementes de *A. crassiflora* resultaram em IC₅₀ 31,75 µg/mL (acetato de etila) e 23,37 µg/mL (metanol) contra PC-3.

As diferenças na quimiodiversidade dos extratos de sementes mais citotóxicos do presente trabalho (acetato de etila de *A. emarginata* e metanólico de *A. squamosa* – Tabela 2) podem estar contribuindo para maior citotoxicidade destes extratos. Tais diferenças podem ser observadas pela presença dos compostos encontrados nos tempos retenção de 17,3 min (M+ 611 *m/z*) e 17,9 min (M+ 639 *m/z*) em acetato de etila de sementes de *A. emarginata* (Tabela 3) e 17,3 min (M+ 595 *m/z*) em extrato metanólico de sementes de *A. squamosa* (Tabela 3), e pela análise de componentes principais, onde o extrato de acetato de etila de *A. emarginata* se distancia dos demais, e apesar dos extratos de acetato de etila e metanol de *A. squamosa* se encontrarem próximos entre si, também estão distantes dos extratos das outras espécies (Figura 3).

O composto detectado em 17,3 min (5,44 % de abundância e $M+ 595\ m/z$) no extrato metanólico de sementes de *A. squamosa* também foi encontrado, porém em menor abundância, nos extratos metanólicos de sementes de *A. emarginata* (17,3 min, 4,18% de abundância e $M+ 595\ m/z$) e *Annona atemoya* 'Gefner' (17,3 min, 0,9% de abundância e $M+ 595\ m/z$) (Tabela 3), indicando que a abundância do composto também influencia na citotoxicidade do extrato, tendo sido observado neste caso que quanto maior a abundância do composto, maior a citotoxicidade do extrato contra PC-3.

A partir dos resultados da variação da quimiodiversidade há necessidade de identificar os compostos que possam ter contribuído para ação dos extratos mais citotóxicos. Cabe ressaltar que dentre os compostos encontrados em sementes de *Annona* com atividade contra PC-3, destacam-se as acetogeninas annomolina ($IC_{50}\ 5,39 \times 10^{-6}\ \mu g/mL$) (Kim et al., 2001), annocherina ($IC_{50}\ 8,62 \times 10^{-1}\ \mu g/mL$) (Woo et al., 1999⁽¹⁾), cis-annonacina ($IC_{50}\ 6,77 \times 10^{-3}\ \mu g/mL$) e (2,4)-cis-e-trans-isoannonacinas ($IC_{50}\ 4,21 \times 10^{-4}\ \mu g/mL$) (Woo et al., 1999⁽²⁾) de *A. cherimola*; purpuracenina ($IC_{50} < 10^{-3}\ \mu g/mL$), annoglauцина ($IC_{50}\ 3,56 \times 10^{-1}\ \mu g/mL$) (Chavez et al., 1999) e purpurediolina ($IC_{50}\ 3,53 \times 10^{-1}\ \mu g/mL$) (Chavez et al., 1998) de *A. purpurea*; squamostanina-A ($IC_{50}\ 5,63 \times 10^{-3}\ \mu g/mL$) e squamostanina-B ($IC_{50}\ 7,33 \times 10^{-4}\ \mu g/mL$) de *A. squamosa* (Yang et al., 2009).

O $M+ 639\ m/z$ encontrado no composto detectado em 17,9 min ($M+ 639\ m/z$) no extrato de acetato de etila de sementes de *A. emarginata* já foi relatado nas acetogeninas squamostanina-A, squamostanina-B e glabracinas (Yang et al., 2009, Liu et al., 1998), portanto, considerando a ação citotóxica das acetogeninas, grupo aparentemente específico da família Annonaceae (González-Esquinca et al., 2014) este seria o primeiro grupo alvo a ser investigado nos extratos de sementes das diferentes espécies.

Tabela 4: Extratos de acetato de etila e metanol de órgãos de espécies de *Annona* testados contra células cancerígenas.

Espécie	Órgão vegetal	Solvente extrator	Célula cancerígena	Autor
<i>A. spraguei</i>	Semente	Acetato de etila	Mama (MCF-7), fígado (Hep-G2), cólon (HT-29), pulmão (A-549) e ovário (MES-SA e MES-SA/Dx5)	Barrachina et al., 2007
<i>Annona x atemoya</i>	Semente	Acetato de etila	- Fígado (Hep-G2 e Hep2.2.15), nasofaringe (KB) e cólon (CCM-2)	Chang et al., 1999

<i>A. reticulata</i>	Semente	Acetato de etila	Bexiga (T24), ovário (PA-1 e SKOV3), útero (HeLa e HeLa S3), mama (MCF-7) e pele (BCC-1)	Yuan et al., 2006
<i>A. squamosa</i>	Semente	Acetato de etila	Fígado (Hep-G2, SMMC-7721 e BEL-7402), estômago (BGC-803) e pulmão (H-460)	Miao et al., 2016 ⁽¹⁾
<i>A. squamosa</i>	Semente	Acetato de etila	Fígado (Hep-G2, SMMC-7721 e BEL-7402), estômago (BGC-803) e pulmão (H-460)	Miao et al., 2016 ⁽²⁾
<i>A. squamosa</i>	Semente	Fração de Acetato de etila	Fígado (BEL-7402)	Yang et al., 2015
<i>A. squamosa</i>	Semente	Fração de Acetato de etila	Pulmão (A-549), útero (Hela), mama (MCF-7) e fígado (Hep-G2)	Chen et al., 2012
<i>A. scleroderma</i>	Semente	Fração de Acetato de etila	Próstata (DU-145)	Cen-Pacheco et al., 2019
<i>A. muricata</i>	Caule	Fração de Acetato de etila	Leucemia (P-388)	Salempa et al., 2018
<i>A. muricata</i>	Folha	Fração de Acetato de etila	Pulmão (A-549)	Salac et al., 2022
<i>A. muricata</i>	Folha	Fração de Acetato de etila	Mama (MCF-7), pulmão (A-549) e útero (HeLa)	Hadisaputri et al., 2021
<i>A. muricata</i>	Folha	Acetato de etila	Cólon (HT-29)	Moghadamtousi et al., 2015
<i>A. muricata</i>	Folha	Aceto de etila	Cólon (HT-29 e HCT-116)	Moghadamtousi et al., 2014
<i>A. cherimola</i>	Semente	Metanol	Nasofaringe (KB)	Wélé et al., 2005
<i>A. cherimola</i>	Semente	Metanol	Nasofaringe (KB)	Wélé et al., 2004
<i>A. glabra</i>	Semente	Metanol	Pele (A-431) e leucemia (Raw 264.7)	Wu et al., 2012
<i>A. globiflora</i>	Semente	Metanol	Próstata (DU-145) e útero (HeLa)	Sosa-Rueda et al., 2022
<i>A. montana</i>	Semente	Metanol	Fígado (Hep-G2)	Liaw wt al., 2005
<i>A. montana</i>	Semente	Metanol	Nasofaringe (KB), cólon (HCT-8), pulmão (A-549), mama (MCF-7), próstata (PC-3), osso (HOS), pele (SK-Mel-2) e rim (CAKI)	Liaw et al., 2004 ⁽¹⁾
<i>A. montana</i>	Semente	Metanol	Fígado (Hep-G2 e Hep-3B), cólon (HCT-8), cérebro (U-87-MG), próstata (PC-3), ovário (PTX10 e 1A9), pulmão (A-549), mama (MCF-7) e nasofaringe (KB e KB-VIN)	Liaw et al., 2004 ⁽²⁾
<i>A. muricata</i>	Semente	Metanol	Fígado (Hep-G2 e Hep2.2.15)	Liaw et al., 2002
<i>A. muricata</i>	Semente	Metanol	Fígado (Hep-G2 e Hep2.2.15)	Chang et al., 2001
<i>A. spinescens</i>	Semente	Metanol	Nasofaringe (KB)	Queiroz et al., 1999 ⁽¹⁾
<i>A. squamosa</i>	Semente	Metanol	Mama (MCF-7)	Kulkarni et al., 2023

<i>A. spinescens</i>	Semente	Metanol	Nasofaringe (KB)	Queiroz et al., 1998
<i>A. muricata</i>	Raiz	Metanol	Leucemia (HL-60), pulmão (A-549) e fígado (Hep-G2)	Nugraha et al., 2021
<i>A. salzmannii</i>	Raiz	Metanol	Nasofaringe (KB)	Queiroz et al., 1999
<i>A. montana</i>	Caule	Metanol	Leucemia (HL-60 e P-388), nasofaringe (KB), pulmão (A-549) e cólon (HT-29)	Wu et al., 1995
<i>A. dioica</i>	Folha	Metanol	Cérebro (U-251), pele (UACC-62), mama (MCF-7), ovário (NCI/ADR-RES e OVCAR-3), rim (786-0), pulmão (NCI-H460), cólon (HT-29) e leucemia (K-562)	Formagio et al., 2013 ⁽¹⁾
<i>A. dioica</i>	Folha	Metanol	Ascite de Ehrlich (EACC)	Vega et al., 2007
<i>A. muricata</i>	Folha	Metanol	Mama (MCF-7)	Ko et al., 2012
<i>A. muricata</i>	Folha	Metanol	Laringe (HEp-2) e pulmão (NCI-H292)	Melo et al., 2010
<i>A. reticulata</i>	Folha	Metanol	Linfoma (DL)	Verma et al., 2020
<i>A. senegalensis</i>	Folha	Metanol	Ovário (A-2780)	Ajaiyeoba et al., 2006
<i>A. senegalensis</i>	Folha	Metanol	Pele (A-431), mama (BC1 e ZR-75-1), cólon (CoI-2), fibrossarcoma (HT), nasofaringe (KB-3, KB-V1 e KB-VI), próstata (LNCaP), pulmão (Lul), pele (Mel-2), leucemia (P-388) e cérebro (U-373)	You et al., 1995
<i>A. squamosa</i>	Folha	Metanol	Cólon (Lovo e HCT-116)	Al-Nemari et al., 2020
<i>A. squamosa</i>	Folha	Metanol	Pele (B16-F10)	Ko et al., 2020
<i>A. squamosa</i>	Folha	Metanol	Útero (HeLa)	Swantara et al., 2023
<i>A. squamosa</i>	Folha e caule	Acetato de etila e Metanol	Cólon (HCT-116)	Awada et al., 2023
<i>A. muricata</i>	Folha	Acetato de etila e Metanol	Pulmão (A-549)	Peña et al., 2022
<i>A. muricata</i>	Folha	Frações de Acetato de etila e Metanol	Mama (MCF-7 e MDA-MB-231)	Rahman et al., 2018

O segundo órgão mais citotóxico do presente trabalho foi a raiz. Não foram encontrados trabalhos com extratos de acetato de etila de raízes de *Annona* para PC-3, nem mesmo para outra linhagem celular (Tabela 4). Em relação aos extratos metanólicos de raízes de *Annona*, foram encontrados estudos apenas para células KB (nasofarínge) (Queiroz et al., 1999), HL-60 (leucemia), A-549 (pulmão) e Hep-G2 (fígado) (Nugraha et al., 2021) (Tabela 4).

Tendo em vista os extratos mais citotóxicos dentre as raízes do presente trabalho, sendo de acetato de etila de *A. crassiflora* e *A. montana* [(IC₅₀ <6,25 µg/mL às 48h para

ambas as espécies (Tabela 2)] foi possível observar que apesar da mesma citotoxicidade contra PC-3 de ambos os extratos, os compostos que possivelmente contribuam para o potencial citotóxico não são os mesmos entre si (Tabela 3), indicando variação na composição química entre um mesmo extrato (acetato de etila) e mesmo órgão vegetal (raízes) de espécies do mesmo gênero.

Os compostos que se destacam em raízes de *A. crassiflora* possuem $M^+ 639\ m/z$, assim como as acetogeninas squamostanina-A, squamostanina-B e glabracinas (Yang et al., 2009, Liu et al., 1998). Em raízes de *A. montana* se destacam compostos com $M^+ 597\ m/z$, como na acetogenina annanacina (Woo et al., 1999). As semelhanças nos valores de M^+ entre tais compostos sugere que seja investigada a presença de acetogeninas nos extratos de raízes de *A. crassiflora* e *A. squamosa*.

Na literatura não foram encontrados relatos sobre atividade anticancerígena nem sobre a composição química de raízes de *A. crassiflora* e *A. montana*. Apenas um trabalho sobre atividade anticancerígena de raízes de *Annona* contra células PC-3 foi detectado. Em estudo realizado por Martínez-Vázquez *et al.* (2005), foi obtido extrato de alcaloides totais de raízes de *A. cherimola*. Desse extrato alcaloidal foram realizadas frações e isolados os alcaloides coritenchina e isocoreximina. Todas as frações apresentaram ação citotóxica contra células PC-3, e também contra células K-562 (leucemia), U-251 (cérebro), HCT-15 (cólon) e mama (MCF-7). Em relação aos alcaloides testados isoladamente, coritenchina apresentou $IC_{50} 29,9 \pm 0,9\ \mu M$ e isocoreximina apresentou valores $>100\ \mu M$, indicando maior citotoxicidade de coritenchina em relação a isocoreximina (Martínez-Vázquez et al., 2005).

Frente aos extratos caulinares mais citotóxicos do presente trabalho, destaca-se o extrato de acetato de etila de *A. montana* ($IC_{50} 7,75\ \mu g/mL$ às 48h). Com esta espécie se encontrou apenas um estudo com atividade citotóxica (Wu et al., 1995) (Tabela 4), porém não contra PC-3. No entanto se encontrou atividade anticancerígena de extratos de acetato de etila de caules contra PC-3 com de *A. muricata*. Foster et al. (2020) utilizaram extrato de *A. muricata* contendo acetogeninas, que resultou na inibição de 30% da viabilidade celular de PC-3 com $100\ \mu g/mL$ após 72h. No que se refere a testes com extratos metanólicos de caules de *Annona*, não foram encontrados relatos contra PC-3, apenas contra outras linhagens celulares (Tabela 4).

Tendo em vista a necessidade de identificar os compostos que possam ter contribuído para ação dos extratos caulinares do presente trabalho, destacam-se relatos de acetogeninas e diterpenos ent-cauranos isolados de caules de *Annona* com atividade contra PC-3, como acetogeninas annojahnina (ED50 de 0,016 µg/mL) de *A. jahnii* (Colman-Saizarbitoria et al., 1998), bullatacina (ED50 <10⁻⁹ µg/ml) de *A. squamosa* (Hoop et al., 1996) e diterpenos ent-cauranos ácido ent-16,17-diacetoxicaurano-16-óico e ácido ent-19-carbometoxicaurano-19-óico (ED50 de 17,71 µg/mL e 17,38 µg/mL, respectivamente) de *A. senegalensis* (Fatope et al., 1996).

Um dos compostos que se destaca no extrato de acetato de etila de caules de *A. montana* se encontra em 18,6 min (M+ 597 *m/z*), possuindo o mesmo M+ 597 *m/z* da acetogenina annonacina (Woo et al., 1999), sugerindo que este seja um grupo alvo a ser investigado também nos caules.

No que diz respeito aos extratos de acetato de etila e metanol de folhas de *Annona*, não foram encontrados relatos contra PC-3, apenas contra outras linhagens celulares (Tabela 4). Além disso, a folha foi o único órgão vegetal que não apresentou IC50 <10 µg/mL (cor verde – Tabela 2) contra PC-3 em nenhum dos extratos das espécies estudadas.

As folhas de *A. montana* e *A. emarginata* foram as mais citotóxicas em relação às demais espécies (*A. montana* – acetato de etila IC50 13,8 µg/mL e metanol IC50 25 µg/mL; *A. emarginata* – acetato de etila IC50 10,87 µg/mL e metanol IC50 12,25 µg/mL). Não foram encontrados relatos sobre a atividade anticancerígena de *A. emarginata*. Em relação a citotoxicidade de folhas de *A. montana* contra PC-3, já foi relatada ação da acetogenina montanacina D isolada de suas folhas, que resultou em ED50 de 1,0 µg/mL (Takahashi et al., 2009).

Foram destacados compostos com M+ 597 *m/z* em folhas de *A. montana*, assim como na acetogenina annonacina, e compostos com M+ 639 *m/z* em folhas de *A. emarginata*, como nas acetogeninas squamostanina-A, squamostanina-B e glabracinas (Yang et al., 2009, Liu et al., 1998), indicando que as acetogeninas podem ser um grupo alvo a ser investigado também nos extratos foliares.

Além das folhas de *A. montana*, folhas de *A. leptopetala* (Brito et al., 2018), *A. pickelii*, *A. salzmännii* (Costa et al., 2013), *A. sylvatica* (Formagio et al., 2013⁽²⁾), *A. glabra* (Liu et al., 1999⁽¹⁾; Liu et al., 1999⁽²⁾; Liu et al., 1999⁽³⁾; Liu et al., 1999⁽⁴⁾; Liu et al., 1998⁽¹⁾;

Liu et al., 1998⁽²⁾; Soleman et al., 2023) e *A. muricata* (Yang et al., 2015; Kim et al., 1998⁽¹⁾; Kim et al., 1998⁽²⁾; Zeng et al., 1996; Zeng et al., 1995) também foram utilizadas em testes contra PC-3.

Ao se considerar extratos aquosos contendo terpenos extraídos de folhas de *A. leptopetala* (Brito et al., 2018), *A. pickelii*, *A. salzmännii* (Costa et al., 2013) e *A. sylvatica* (Formagio et al., 2013⁽²⁾), o maior efeito contra PC-3 foi observado com o extrato de *A. leptopetala*, onde os terpenos majoritários são espatulenol e α -limoneno, apresentando inibição total do crescimento de celular com 45,12 $\mu\text{g/mL}$ de extrato (Brito et al., 2018). Dentre os trabalhos com *A. glabra*, a maior citotoxicidade contra PC-3 foi observada quando utilizada a acetogenina 27-hydroxybullatacina de forma isolada, resultando em $\text{ED}_{50} < 10^{-9}$ $\mu\text{g/mL}$ (Liu et al., 1999⁽³⁾). Em relação aos estudos com folhas de *A. muricata*, a maior citotoxicidade contra PC-3 foi observada com a acetogenina muricoreacina isolada, apresentando ED_{50} de 0,025 $\mu\text{g/mL}$ (Kim et al., 1998⁽²⁾).

3.7 CONCLUSÃO

Ao avaliar o potencial anticancerígeno dos órgãos vegetais de *A. crassiflora*, *A. montana*, *A. squamosa*, *A. atemoya* 'Thompson', *A. atemoya* 'Gefner', *A. emarginata* e *A. neoinsignis*, é possível concluir que o extrato de acetato de etila de sementes de *A. emarginata* é o mais citotóxico contra células de câncer de próstata PC-3, sendo este o primeiro relato da atividade anticancerígena da espécie. A comparação dos perfis químicos dos extratos permitiu detectar diferenças de composição que possivelmente tenham contribuído nas variações do potencial citotóxico, como por exemplo, os compostos encontrados nos tempos de retenção 17,32 min ($\text{M}^+ 611 \text{ m/z}$) e 17,9 min ($\text{M}^+ 639 \text{ m/z}$), do extrato de acetato de etila de sementes de *A. emarginata*. A presença de fragmentos de massas moleculares mais abundantes (M^+) nos compostos detectados em extratos mais citotóxicos iguais aos encontrados em acetogeninas ($\text{M}^+ 639 \text{ m/z}$ e $\text{M}^+ 597 \text{ m/z}$) indica que esse seja um grupo alvo a ser investigado a fim de identificar os compostos destacados no presente trabalho. Conclui-se também que não há uma relação organo-específica entre a quimiodiversidade e a citotoxicidade das espécies, uma vez que existem diferenças na quimiodiversidade de folhas,

caules, raízes e sementes entre as espécies de *Annona* estudadas, que se refletem nas diferentes respostas contra as células PC-3.

3.8 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Ajaiyeoba, E.; Falade, M.; Ogbole, O.; Okpako, L.; Akinboye, D. In Vivo Antimalarial and Cytotoxic Properties of *Annona senegalensis* Extract. *Afr. J. Trad. CAM*, 3, 1, 137 - 141, 2006. ISSN 0189-6016

Al-ghazzawi, A. M.; Anti-cancer activity of new benzyl isoquinoline alkaloid from Saudi plant *Annona squamosa*. *BMC Chemistry* 13, 13, 2019. <https://doi.org/10.1186/s13065-019-0536-4>

Al-Nemari, R.; Al-Senaïdy, A.; Semlali, A.; Ismael, M.; Badjah-Hadj-Ahmed, A. Y.; Bacha, A. B. GC-MS profiling and assessment of antioxidant, antibacterial, and anticancer properties of extracts of *Annona squamosa* L. leaves. *BMC Complementary Medicine and Therapies*, 20, 296, 2020. <https://doi.org/10.1186/s12906-020-03029-9>

Almeida, S. P. Frutas nativas do cerrado: caracterização físico-química e fonte potencial de nutrientes. In: *Cerrado: ambiente e flora. Planaltina: Embrapa-CPAC*, 1998. p. 247-281.

Andrade, E. H. A.; Zoghbe, M. G.; Maia, J. G. S.; Fabricius, H.; Marx, F. Chemical Characterization of the Fruit of *Annona squamosa* L. Occurring in the Amazon. *Journal of food composition and analysis*, 14, 227-232, 2001. doi:10.1006/jfca.2000.0968

Araújo, C. S.; Nery, D. A.; Oliveira, A. P.; Oliveira-Júnior, R. G.; Rolim, L. A.; Lopes, N. P.; Silva, M. F. S.; Pessoa, C. O.; Braz-Filho, R.; Dutra, L. M.; Tavares, J. F.; Abreu, L. S.; Silva, M. S.; Almeida, J. R. G. S. New ent-kaurene-type nor-diterpene and other compounds isolated from *Annona vepretorum* Mart. (Annonaceae). *Natural Product Research*, 37, 9, 1565-1572, 2023. <https://doi.org/10.1080/14786419.2022.2027408>

Awada, N.; Ayoub, A.; Jaber, A.; Ibrahim, F.; Ghotmi, N. E.; Cheble, E. Evaluation of the Anticancer, Anti-Inflammatory, and Antioxidant Properties of Various Extracts of *Annona squamosa* L. *Pharmaceutical Sciences* 29, 3, 2023. DOI:10.34172/PS.2023.5

Barrachina, I.; Royo, I.; Baldoni, H. A.; Chahboune, N.; Suvire, N. D. F.; Zafra-Polo, M. C.; Bermejo, A.; El Aouad, N.; Cabedo, N.; Saez, J.; Tormo, J. R.; Enriz, R. D.; Cortes, D. New antitumoral acetogenin 'Guanacone type' derivatives: isolation and bioactivity. Molecular dynamics simulation of diacetyl-guanacone. *Bioorg Med Chem.*, 1, 15, 13, 4369-81, 2007. doi: 10.1016/j.bmc.2007.04.039

Brito, M. T.; Ferreira, R. C.; Beltrão, D. M.; Moura, A. P. G.; Xavier, A. L.; Pita, J. C. L. R.; Batista, T. M.; Longato, G. B.; Ruiz, A. L. T. G.; Carvalho, J. E.; Medeiros, K. C. P.; Santos, S. G.; Costa, V. C. O.; Tavares, J. F.; Diniz, M. F. F. M.; Sobral, M. V. Antitumor activity and toxicity of volatile oil from the leaves of *Annona leptopetala*. *Revista Brasileira de Farmacognosia*, 28, 5, 602-609, 2018. <https://doi.org/10.1016/j.bjp.2018.06.009>

Campos, L. M.; Lemos, A. S. O.; Diniz, I. O. M.; Carvalho, L. A.; Silva, T. P.; Dib, P. R. B.; Hottz, E. D.; Chedier, L. M.; Melo, R. C. N.; Fabri, R. L. Antifungal *Annona muricata* L. (soursop) extract targets the cell envelope of multi-drug resistant *Candida albicans*. *Journal of Ethnopharmacology*, 301, 30, 2023. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2022.115856>

Carrillo, M. G.; Callejas, G. M. M.; Zambrano, C. A. C.; Bravo, V. R. Antiproliferative activity of total extracts from *Annona squamosa*, *Petiveria alliacea* and *Punica granatum* on cancer cell lines. *Pharmacology Online* , 3, 7-18, 2020. ISSN: 1827-8620

Carvalho, N. C. C.; Monteiro, O. S.; Rocha, C. Q.; Longato, G. B.; Smith, R. E.; Silva, J. K. R.; Maia, J. G. S. Phytochemical Analysis of the Fruit Pulp Extracts from *Annona crassiflora* Mart. and Evaluation of Their Antioxidant and Antiproliferative Activities. *Foods*, 1, 14, 2079, 2022. <https://doi.org/10.3390/foods11142079>

Cen-Pacheco, F.; Valerio-Alfaro, G.; Santos-Luna, D.; Fernández, J. J. Sclerin, a New Cytotoxic Cyclononapeptide from *Annona scleroderma*. *Molecules*, 24, 554, 2019. <https://doi.org/10.3390/molecules24030554>

Chang, F.; Chen, J.; Lin, C.; Chiu, H.; Wu, M.; Wu, Y. Bioactive acetogenins from the seeds of *Annona atemoya*. *Phytochemistry*, 51, 7, 883-889, 1999. [https://doi.org/10.1016/S0031-9422\(99\)00142-9](https://doi.org/10.1016/S0031-9422(99)00142-9)

Chang, F.; Wu, Y. Novel Cytotoxic Annonaceous Acetogenins from *Annona muricata*. *J. Nat. Prod.*, 64, 7, 925–931, 2001. <https://doi.org/10.1021/np010035s>

Chatrou, L. W. The Annonaceae and the Annonaceae project: A brief overview of the state of affairs. *Acta Hort.*, 497, 1999.

Chávez, D.; Mata, R. Purpuracenin: a new cytotoxic adjacent bis-tetrahydrofuran annonaceous acetogenin from the seeds of *Annona purpurea*. *Phytochemistry*, 50, 5, 823-828, 1999. [https://doi.org/10.1016/S0031-9422\(98\)00553-6](https://doi.org/10.1016/S0031-9422(98)00553-6)

Chávez, D.; Mata, R. Purpurediolin and Purpurenin, Two New Cytotoxic Adjacent Bis-tetrahydrofuran Annonaceous Acetogenins from the Seeds of *Annona purpurea*. *J. Nat. Prod.*, 61, 5, 580–584, 1998. <https://doi.org/10.1021/np970410+>

Chen, Y.; Xu, S.; Chen, J.; Wang, Y.; Xu, H.; Fan, N.; Li, X. Anti-tumor activity of *Annona squamosa* seeds extract containing annonaceous acetogenin compounds. *Journal of Ethnopharmacology*, 142, 2, 462-466, 2012. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2012.05.019>

Chih, H.; Chiu, H.; Tang, K.; Chang, F.; Wu, Y. Bullatacin, a potent antitumor annonaceous acetogenin, inhibits proliferation of human hepatocarcinoma cell line 2.2.15 by apoptosis induction. *Life Sciences*, 69, 11, 1321-1331, 2001. [https://doi.org/10.1016/S0024-3205\(01\)01209-7](https://doi.org/10.1016/S0024-3205(01)01209-7)

Chiu, H.; Chih, T.; Hsian, Y.; Tseng, C.; Wu, M.; Wu, Y. Bullatacin, a potent antitumor Annonaceous acetogenin, induces apoptosis through a reduction of intracellular cAMP and cGMP levels in human hepatoma 2.2.15 cells. *Biochemical Pharmacology*, 65, 3, 319-327, 2003. [https://doi.org/10.1016/S0006-2952\(02\)01554-X](https://doi.org/10.1016/S0006-2952(02)01554-X)

Chuang, P.; Hsieh, P.; Yang, Y.; Hua, K.; Chang, F.; Shiea, J.; Wu, S.; Wu, Y. Cyclopeptides with Anti-inflammatory Activity from Seeds of *Annona montana*. *J. Nat. Prod.*, 71, 1365–1370, 2008. doi: 10.1021/np8001282

Colman-Saizarbitoria, T.; Liu, X.; Hopp, D. C.; Johnson, H. A.; Alali, F. Q.; Rogers, L. L.; McLaughlin, J. L. Annodienin and Jahnonacin: New Bioactive Nontetrahydrofuran Annonaceous Acetogenins from the Twigs of *Annona Jahnii*. *Natural Product Letters*, 14, 65-75, 1999. <https://doi.org/10.1080/10575639908045436>

Colom, O. A.; Popich, S.; Bardon, A. Bioactive constituents from *Rollinia emarginata* (Annonaceae). *Natural Product Research*, 21, 3, 254-259, 2007. DOI: 10.1080/14786410500462819

Costa, E. V.; Dutra, L. M.; Salvador, M. J.; Ribeiro, L. H. G.; Gadelha, F. R.; Carvalho, J. E. Chemical composition of the essential oils of *Annona pickelii* and *Annona salzmannii* (Annonaceae), and their antitumour and trypanocidal activities. *Formerly Natural Product Letters*, 27, 997-1001, 2013. <https://doi.org/10.1080/14786419.2012.686913>

De-la-Cruz-Chacón, I. Alcaloides bencilisoquinolínicos y su relación órgano-específica durante las primeras fases del desarrollo de *Annona diversifolia* Safford . Tese de Doutorado, Universidade Nacional Autônoma do México, 2012.

De-la-Cruz-Chacón, I.; González-Esquinca, A. R. Liriodenine alkaloid in *Annona diversifolia* during early development. *Nat Prod Res*, 26, 42–49, 2012. <https://doi.org/10.1080/14786419.2010.533373>

De-la-Cruz-Chacón, I.; González-Esquinca, A. R.; Fefer, P. G.; Garcia, L. F. J. Liriodenine, Early Antimicrobial Defence in *Annona diversifolia*. *Zeitschrift für Naturforschung C*, 66, 7-8, 377-384, 2011. <https://doi.org/10.1515/znc-2011-7-809>

Fatope, M. O.; Audu, O. T. Bioactive ent-Kaurene Diterpenoids from *Annona senegalensis*. *J. Nat. Prod.*, 59, 301-303, 1996. doi:10.1021/np9601566

Ferrão, J. E. M. Fruticultura tropical: espécies com frutos comestíveis. Lisboa: Instituto de Investigação Científica Tropical, 1, 624, 1999.

Formagio, A. S. N.; Kassuya, C. A. L.; Neto, F. F.; Volobuff, C. R. F.; Iriguchi, E. K. K.; Vieira, M. C.; Foglio, M. A. The flavonoid content and antiproliferative, hypoglycaemic, anti-inflammatory and free radical scavenging activities of *Annona dioica* St. Hill. *BMC Complement Altern Med*, 13, 14, 2013. <https://doi.org/10.1186/1472-6882-13-14> ⁽¹⁾

Formagio, A. S. N.; Vieira, M. C.; Santos, L. A. C.; Cardoso, C. A. L.; Foglio, M. A.; Carvalho, J. E.; Andrade-Silva, M.; Kassuya, C. A. L. Composition and Evaluation of the Anti-Inflammatory and Anticancer Activities of the Essential Oil from *Annona sylvatica* A. St.-Hil. *J Med Food*, 16, 1, 20–25, 2013. doi:10.1089/jmf.2011.0303 ⁽²⁾

Foster, K.; Oyenih, O.; Rademan, S.; Erhabor, J.; Matsabisa, M.; Barker, J.; Langat, M. K.; Kendal-Smith, A.; Asemota, H; Delgoda, R. Selective cytotoxic and anti-metastatic activity in DU-145 prostate cancer cells induced by *Annona muricata* L. bark extract and phytochemical, annonacin. *BMC Complement Med Ther*, 20, 375, 2020. <https://doi.org/10.1186/s12906-020-03130-z>

Frévrier, A.; Ferreira, M. E.; Fournet, A.; Yaluff, G.; Inchausti, A.; Arias, A. R.; Hocquemiller, R.; Waechter, A. Acetogenins and Other Compounds from *Rollinia emarginata* and Their Antiprotozoal Activities. *Planta Medica*, 65, 47-49, 1999. doi:10.1055/s-1999-13961

González-Esquinca, A. R.; De-La-Cruz-Chacón, I.; Castro-Moreno, M.; Orozco-Castillo, J. A.; Riley-Saldaña, C. A. Alkaloids and acetogenins in Annonaceae development: biological considerations. *Rev. Bras. Frutic.* 36, 2014. <https://doi.org/10.1590/S0100-29452014000500001>

Gomes, F.P. Estatística experimental. 13 ed. Piracicaba: Nobel, 467, 1990.

Hadisaputri, Y. E.; Habibah, U.; Abdullah, F. F.; Halimah, E.; Mutakin, M.; Megantara, S.; Abdulah, R.; Diantini, A. Antiproliferation Activity and Apoptotic Mechanism of Soursop (*Annona muricata* L.) Leaves Extract and Fractions on MCF7 Breast Cancer Cells. *Breast Cancer (Dove Med Press)*, 16, 13, 447-457, 2021. doi: 10.2147/BCTT.S317682

Hartmann, T. From waste products to ecochemicals: Fifty years research of plant secondary metabolism. *Phytochemistry*, 68, 22-24, 2831-2846, 2007. <https://doi.org/10.1016/j.phytochem.2007.09.017>

Hernández, G. L.; Brechú-Franco, A. E.; De-la-Cruz-Chacón, I.; González-Esquinca, A. R. Histochemical detection of acetogenins and storage molecules in the endosperm of *Annona macrophyllata* Donn Sm. seeds. *Eur J Histochem.*, 9, 59, 3, 2502, 2015. doi: 10.4081/ejh.2015.2502

Hopp, D. C.; Alali, F. Q.; Gu, Z.; McLaughlin, J. L. Three new bioactive bis-adjacent THF-ring acetogenins from the bark of *Annona squamosa*. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 6, 5, 569-575, 1998. [https://doi.org/10.1016/S0968-0896\(98\)00018-2](https://doi.org/10.1016/S0968-0896(98)00018-2)

Hopp, D. C.; Zeng, L.; Gu, Z.; McLaughlin, J. L. Squamotacin: An Annonaceous Acetogenin with Cytotoxic Selectivity for the Human Prostate Tumor Cell Line (PC-3). *J. Nat. Prod.*, 59, 2, 97-99, 1996. <https://doi.org/10.1021/np960124i>

José, A. R. S.; Pires, M. M.; Freitas, A. L. G. E.; Ribeiro, D. P.; Perez, L. A. A. Atualidades e Perspectivas das Anonáceas no mundo. *Rev. Bras. Frutic.*, 36, 086-093, 2014. <https://doi.org/10.1590/S0100-29452014000500010>

Joy, B.; Remani, P. Antitumor constituents from *Annona squamosa* fruit pericarp. *Medicinal Chemistry Research*, 17, 2, 345-355. 2008. DOI:10.1007/s00044-007-9070-3

Justino, A. B.; Florentino, R. M.; França, A.; Filho, A. C. M. L.; Franco, R. R.; Saraiva, A. L.; Fonseca, M. C.; Leite, M. F.; Espindola, F. S. Alkaloid and acetogenin-rich fraction from *Annona crassiflora* fruit peel inhibits proliferation and migration of human liver cancer HepG2 cells. *Plos One*, 16, 7, 2021. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0250394>

Katritzky, A. R.; Fara, D. C.; Yang, H.; Tamm, K. Quantitative Measures of Solvent Polarity. *Chem. Rev.*, 104, 175–198, 2004. doi: 10.1021/cr020750m

Kim, D. H.; Ma, E. S.; Suk, K. D.; Son, J. K.; Lee, J. S.; Woo, M. H. Annomolin and Annocherimolin, New Cytotoxic Annonaceous Acetogenins from *Annona cherimolia* Seeds. *J. Nat. Prod.*, 64, 4, 502–506, 2001. <https://doi.org/10.1021/np000335u>

Ko, G.; Kang, H. R.; Moon, J. Y.; Ediriweera, M. K.; Eum, S.; Bach, T. T.; Cho, S. K. *Annona squamosa* L. leaves inhibit alpha-melanocyte-stimulating hormone (α -MSH) stimulated melanogenesis via p38 signaling pathway in B16F10 melanoma cells. *Journal of Cosmetic Dermatology*, 19, 7, 1785-1792, 2020. <https://doi.org/10.1111/jocd.13223>

Ko, Y.; Wu, T.; Wu, Y.; Chang, F.; Guh, J.; Chuang, L. Annonacin induces cell cycle-dependent growth arrest and apoptosis in estrogen receptor- α -related pathways in MCF-7 cells. *Journal of Ethnopharmacology*, 137, 3, 1283-1290, 2012. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2011.07.056>

Kulkarni, B.; Chibber, S.; Jhala, D.; Parmar, N.; Trivedi, K. In vitro antioxidant and anticancer potential of *Annona squamosa* L. Extracts against breast cancer. *International Journal of Experimental Research and Review*, 30, 2023. <https://doi.org/10.52756/ijerr.2023.v30.024>

Li, D.; Yu, J.; Zhu, J.; Yu, D.; Luo, X.; Sun, L.; Yang, S. Annonaceous Acetogenins of the Seeds from *Annona muricata*. *Journal of Asian Natural Products Research*, 3, 4, 261-276, 2001. <https://doi.org/10.1080/10286020108040366>

Li, Z.; Gao, J.; Hu, P.; Xiong, J. Anticancer effects of liriodenine on the cell growth and apoptosis of human breast cancer MCF-7 cells through the upregulation of p53 expression. *Oncology letters*, 14, 1979-1984, 2017. doi: 10.3892/ol.2017.6418

Liaw, C.; Chan, F.; Chen, S.; Wu, C.; Lee, K.; Wu, Y. Novel cytotoxic monotetrahydrofuranic Annonaceous acetogenins from *Annona montana*. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 13, 15, 4767-4776, 2005. <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2005.05.008>

Liaw, C.; Chang, F.; Wu, C.; Chen, S.; Bastow, K. F.; Hayashi, K.; Nozaki, H.; Lee, K.; Wu, Y. Nine new cytotoxic monotetrahydrofuranic Annonaceous acetogenins from *Annona montana*. *Planta Med*, 70, 10, 948-59, 2004. doi:10.1055/s-2004-832622 ⁽²⁾

Liaw, C.; Chang, F.; Wu, Y.; Wang, H.; Nakanishi, Y.; Bastow, K. F.; Lee, K. Montacin and cis-Montacin, Two New Cytotoxic Monotetrahydrofuran Annonaceous Acetogenins from *Annona montana*. *J. Nat. Prod.*, 67, 11, 1804–1808, 2004. <https://doi.org/10.1021/np030216p> ⁽¹⁾

Liaw, C.; Chang, F.; Lin, C.; Chou, C.; Chiu, H.; Wu, M.; Wu, Y. New Cytotoxic Monotetrahydrofuran Annonaceous Acetogenins from *Annona muricata*. *J. Nat. Prod.*, 65, 4, 470–475, 2002. <https://doi.org/10.1021/np0105578>

Liu, X.; Pilarinou, E.; McLaughlin, J. Pondaplin: A novel cyclic prenylated phenylpropanoid from *Annona glabra*. *Tetrahedron Letters*, 40, 3, 399-402, 1999. [https://doi.org/10.1016/S0040-4039\(98\)02401-0](https://doi.org/10.1016/S0040-4039(98)02401-0) ⁽¹⁾

Liu, X.; Tian, F.; Zhang, H.; Pilarinou, E.; McLaughlin, J. L. Biologically Active Blumenol A from the Leaves of *Annona Glabra*. *Natural Product Letters*, 14, 77-81, 1999. <https://doi.org/10.1080/10575639908045437> ⁽²⁾

López, M. R. H.; Solís, J. C.; Rios, I. C. A.; Ramirez, L. B.; Santerre, A. Selective cytotoxic effect of *Annona muricata* L. in HCC1954 (HER2+) breast cancer cells. *Bol Latinoam Caribe Plant Med Aromat* 22(5): 689-699, 2023. <https://doi.org/10.37360/blacpma.23.22.5.50>

Ma, C.; Li, Y.; Lu, J.; Wang, M.; Li, X.; Chen, J.; Chen, Y.; Ju, W. Three new cytotoxic annonaceous acetogenins from the seeds of *Annona squamosa*. *Nat Prod Res*, 19, 1-5, 2022. doi: 10.1080/14786419.2022.2134362

Mannino, G.; Gentile, C.; Porcu, A.; Agliassa, C.; Caradonna, F.; Berteà, C. M. Chemical Profile and Biological Activity of Cherimoya (*Annona cherimola* Mill.) and Atemoya (*Annona atemoya*) Leaves. *Molecules*, 25(11), 2612, 2020. <https://doi.org/10.3390/molecules25112612>

Martínez-Vázquez, M.; Lozano, D. G. D. C.; Estrada-Reyes, R.; González-Lugo, N. M.; Apan, T. R.; Heinze, G. Bio-guided isolation of the cytotoxic corytenchine and isocoreximine from roots of *Annona cherimolia*. *Fitoterapia*, 76, 7–8, 733-736, 2005. <https://doi.org/10.1016/j.fitote.2005.08.004>

Mendes-Silva, I.; Lopes, J.C.; Silva, L.V.; Bazante, M.L. *Annona in Flora e Funga do Brasil*. Jardim Botânico do Rio de Janeiro, 2023. (<https://floradobrasil.jbrj.gov.br/FB117251>)

Menezes, L. R. A.; Costa, C. O. D.; Rodrigues, A. C. B. C.; Santo, F. R. E.; Nepel, A.; Dutra, L. M.; Silva, F. M. A.; Soares, M. B. P.; Barison, A.; Costa, E. V.; Bezerra, D. P. Cytotoxic Alkaloids from the Stem of *Xylopia laevigata*. *Molecules*, 21, 890, 2016. doi:10.3390/molecules21070890

Miao, Y.; Shi, Y.; Xu, X.; Chen, Y.; Chen, J.; Li, X. Three cytotoxic Annonaceous acetogenins from the seeds of *Annona squamosa*. *Phytochemistry Letters*, 16, 92-96, 2016. <https://doi.org/10.1016/j.phytol.2016.03.006> ⁽¹⁾

Miao, Y.; Xu, X.; Yuan, F.; Shi, Y.; Chen, Y.; Chen, J.; Li, X. Four cytotoxic annonaceous acetogenins from the seeds of *Annona squamosa*. *Natural Product Research*, 30, 11, 2016. <https://doi.org/10.1080/14786419.2015.1055490> ⁽²⁾

Mimi, C. O.; De-la-Cruz-Chacón, I.; Sousa, M. C. Vieira, M. A. R.; Marques, M. O. M.; Ferreira, G.; Boaro, C. S. F. Chemophenetics as a Tool for Distinguishing Morphotypes of *Annona emarginata* (Schltdl.) H. Rainer. *Chemistry & Biodiversity*, 18, 10, 2021. <https://doi.org/10.1002/cbdv.202100544>

Moghadamtousi, S. Z.; Karimian, H.; Rouhollahi, E.; Paydar, M.; Fadaeinasab, M.; Kadir, H. A. *Annona muricata* leaves induce G₁ cell cycle arrest and apoptosis through mitochondria-mediated pathway in human HCT-116 and HT-29 colon cancer cells. *J Ethnopharmacol*, 28, 156:277-89, 2014. doi: 10.1016/j.jep.2014.08.011

Moghadamtousi, S. Z.; Rouhollahi, E.; Karimian, H.; Fadaeinasab, M.; Firoozinia, M.; Abdulla, M. A.; Kadir, H. A. The Chemopotential Effect of *Annona muricata* Leaves against Azoxymethane-Induced Colonic Aberrant Crypt Foci in Rats and the Apoptotic Effect of Acetogenin Annomuricin E in HT-29 Cells: A Bioassay-Guided Approach. *Plos One*, 10, 4, 0122288, 2015. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0122288>

Monks, A.; Scudiero, D.; Skehan, P.; Shoemaker, R.; Paull, K.; Vistica, D.; Hose, C.; Langley, J.; Cronise, P.; Vaigro-Wolff, A. Feasibility of a high-flux anticancer drug screen using a diverse panel of cultured human tumor cell lines. *J Natl Cancer Inst.*, 5, 83, 11, 757-66, 1991. doi: 10.1093/jnci/83.11.757

Nakano, D.; Ishitsuka, K.; Kamikawa, M.; Matsuda, M.; Tsuchihashi, R.; Okawa, M.; Okabe, H.; Tamura, K.; Kinjo, J. Screening of promising chemotherapeutic candidates from plants against human adult T-cell leukemia/lymphoma (III). *J Nat Med.*, 67, 4, 894-903, 2013. doi: 10.1007/s11418-013-0747-2

Neto, J. E. B.; Pio, R.; Bueno, S. C. S.; Bastos, D. C.; Filho, J. A. S. Enraizamento de estacas dos porta-enxertos Araticum-de-Terra-Fria (*Rollinia* sp.) e Araticum-Mirim (*Rollinia emarginata* Schltdl.) para anonáceas. *Cienc. Agrotecnol.*, 30, 1077 – 1082, 2006. <https://doi.org/10.1590/S1413-70542006000600005>

Oliveira, I. V. M.; Andrade, R. A.; Martins, A. B. G. Influência da temperatura na germinação de sementes de *Annona montana*. *Rev. Bras. Frutic.*, 27, 2, 2005. <https://doi.org/10.1590/S0100-29452005000200041>

Parra, J.; Ford, C.; Murillo, R. Phytochemical Study of Endemic Costa Rican Annonaceae Species *Annona pittieri* and *Cymbopetalum costaricense*. *J. Chil. Chem. Soc.*, 66, 1, 2021. <http://dx.doi.org/10.4067/S0717-97072021000105047>

Peña-Hidalgo, M.; Furtado, L.C.; Costa-Lotufo, L. V.; Ferreira, M. J. P.; Santos, D. Y. A. C. Alkaloids from the leaves of *Annona crassiflora* and their cytotoxic activity. *Revista Brasileira de Farmacognosia*, 31, 2, 244-248, 2021. <https://doi.org/10.1007/s43450-021-00147-4>

Peña, A. G.; Alvarez, M. R.; Delica, K.; Moreno, P. G.; Abogado, R.; Grijaldo, S. J.; Salac, E. L.; Deniega, F. M.; Basingan, M.; Ravidas, C. M.; Heralde, F.; Completo, G. C.; Padolina, I.; Nacario, R. Antioxidant and anticancer activities of *Annona muricata* L. and *Antidesma bunius* L. leaves, and molecular networking analysis using LC-MS/MS metabolomics. *South African Journal of Botany*, 151, 559-566, 2022. <https://doi.org/10.1016/j.sajb.2022.06.019>

Pereira, M. C. T.; Nietzsche, S.; Costa, M. R.; Crane, J. H.; Corsato, C. D. A.; Mizobutsi, E. H. Relatório Agrícola, Belo Horizonte, 32, 264, 2011.

Pezzani, R.; Salehi, B.; Vitalini, S.; Iriti, M.; Zuñiga, F.A.; Sharifi-Rad, J.; Martorell, M.; Martins, N. Synergistic Effects of Plant Derivatives and Conventional Chemotherapeutic Agents: An Update on the Cancer Perspective. *Medicina*, 55, 110, 2019. <https://doi.org/10.3390/medicina55040110>

Popenoe, W. Os Frutos Anonáceos: *A Cherimóia*. In: Manual de frutas tropicais e subtropicais. Nova York: Hafner, pp. 161-189, 1974.

Prado, L. G.; Arruda, H. S.; Araujo, N. M. P.; Braga, L. E. O.; Banzato, T. P.; Pereira, G. A.; Figueiredo, M. C.; Ruiz, A. L. T. G.; Eberlin, M. N.; Carvalho, J. E.; Vendramini-Costa, D. B.; Pastore, G. M. Antioxidant, antiproliferative and healing properties of araticum (*Annona crassiflora* Mart.) peel and seed. *Food Research International*, 133, 109168, 2020. <https://doi.org/10.1016/j.foodres.2020.109168>

Queiroz, E. F.; Roblot, F.; Cavé, A.; Hocquemiller, R.; Serani, L.; Laprêvotte, O.; Paulo, M. Q. A new bistetrahydrofuran acetogenin from the roots of *Annona salzmanii*. *J Nat Prod.*, 62, 5, 710-3, 1999. doi: 10.1021/np980482g ⁽²⁾

Queiroz, E. F.; Roblot, F.; Cavé, A.; Hocquemiller, R.; Serani, L.; Laprêvotte, O. A New Monotetrahydrofuran Acetogenin From the Roots of *Annona spinescens*. *Natural Product Letters*, 13, 1, 21-28, 1999. DOI: 10.1080/10575639908048486 ⁽¹⁾

Queiroz, E. F.; Roblot, F.; Figadere, B.; Laurens, A.; Duret, P.; Hocquemiller, R.; Cavé, A. Three New Bistetrahydrofuran Acetogenins from the Seeds of *Annona spinescens*. *J. Nat. Prod.*, 61, 34-39, 1998. doi:10.1021/np9703252

Rabêlo, S. V.; Araújo, E. C. C.; Costa, E. V.; Braz-Filho, R.; Barison, A.; Santos, M. F. C.; Oliveira, G. G.; Tomaz, J. C.; Rolim, L. A.; Lopes, N. P.; Silva, M. F. S.; Moraes, M. O.; Pessoa, C. Ó.; El Aouad, N.; Almeida, J. R. G. S. A new N-oxide benzyloquinoline alkaloid isolated from the leaves of atemoya (*Annona cherimola* × *Annona squamosa*). *Zeitschrift für Naturforschung B*, 76, 6-7, 375-383, 2021. <https://doi.org/10.1515/znb-2020-0187>

Rabêlo, S. V.; Oliveira, F. G. S.; Lira, M. M. C.; Dutra, L. M.; Sartoratto, A.; Duarte, M. C. T.; Luciano, M. C. S.; Silva, M. F. S.; Pessoa, C. Ó. Non-Polar Chemical Constituents of Atemoya and Evaluation of the Cytotoxic and Antimicrobial Activity. *Phyton-International Journal of Experimental Botany*, 90(3), 921-931, 2021. <https://doi.org/10.32604/phyton.2021.013305>

Rainer, H. Monographic studies in the genus *Annona* L. (Annonaceae): Inclusion of the genus *Rollinia* A.St.-Hil. *Annalen Des Naturhistorischen Museums in Wien. Serie B Für Botanik Und Zoologie*, 108, 191–205, 2006.

Rahman, H. S. A.; Wan-Ibrahim, W. S.; Ismail, N.; Ismail, T. N. N. T.; Mohd-Salleh, S. F.; Wong, M. P.; Samad, M. R. A.; Hashim, M. N. M. Phytocompounds of *Annona muricata* leaves extract and cytotoxic effects on breast cancer cells. *Asian Pac J Trop Med*, 11, 659-665, 2018. DOI: 10.4103/1995-7645.248337

Rosa, M. N.; Silva, L. R. V.; Longato, G. B.; Evangelista, A. F.; Gomes, I. N. F.; Alves, A. L. V.; Oliveira, B. G.; Pinto, F. E.; Romão, W.; Rezende, A. R.; Araújo, A. A. C.; Oliveira, L. S. F. M.; Souza, A. A. M.; Oliveira, S. C.; Ribeiro, R. I. M. A.; Silva, V. A. O.; Reis, R. M. Bioprospecting of Natural Compounds from Brazilian Cerrado Biome Plants in Human Cervical Cancer Cell Lines. *Int. J. Mol. Sci.*, 22, 3383, 2021. <https://doi.org/10.3390/ijms22073383>

Salac, E. L. O.; Alvarez, M. R.; Gaurana, R. S.; Grijaldo, S. J. B.; Serrano, L. M.; Juan, F.; Abogado, R.; Padolina, I.; Deniega, F. M.; Delica, K.; Fernandez, K.; Lebrilla, C. B.; Manalo, M. N.; Heralde III, F. M.; Completo, G. C. J.; Nacario, R. C. Biological Assay-Guided Fractionation and Mass Spectrometry-Based Metabolite Profiling of *Annona muricata* L. Cytotoxic Compounds against Lung Cancer A549 Cell Line. *Plants*, 11, 2380, 2022. <https://doi.org/10.3390/plants11182380>

Salempa, P.; Dini, I.; Taba, P.; Ilyas, A. 17,18-dihydroxy Montecristin Compound from the Stem Bark of the Soursop (*Annona muricata* Linn.). *International Journal on Advanced Science, Engineering and Information Technology*, 8, 6, 2714-2720, 2018. DOI:10.18517/ijaseit.8.6.6262

Santos, L. P.; Boaventura, M. A. D.; Sun, N. J.; Cassady, J. M.; Oliveira, A. B. Araticulin, a bis-tetrahydrofuran polyketide from *Annona crassiflora* seeds. *Phytochemistry*, 42, 3, 705-707, 1996. [https://doi.org/10.1016/0031-9422\(95\)00844-6](https://doi.org/10.1016/0031-9422(95)00844-6)

Santos, M. O.; Lima, F. C. S.; Martins, L. F. L.; Oliveira, J. F. P.; Almeida, L. M.; Cancela, M. C. Estimativa de Incidência de Câncer no Brasil, 2023-2025. *Revista Brasileira de Cancerologia*, 69, 1, e-213700, 2023. <https://doi.org/10.32635/2176-9745.RBC.2023v69n1.3700>

Shehata, M. G.; Abu-Serie, M. M.; El-Aziz, N. M. A.; El-Sohaimy, S. A. Nutritional, phytochemical, and in vitro anticancer potential of sugar apple (*Annona squamosa*) fruits. *Sci Rep*, 11, 6224, 2021. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-85772-8>

Silva, R. M.; Silva, I. M. M.; Estevinho, M. M.; Estevinho, L. M. Anti-bacterial activity of *Annona muricata* Linnaeus extracts: a systematic review. *Food Sci. Technol*, 42, 2022. <https://doi.org/10.1590/fst.13021>

Silva, V. A. O.; Alves, A. L. V.; Rosa, M. N.; Silva, L. R. V.; Melendez, M. E.; Cury, F. P.; Gomes, I. N. F.; Tansini, A.; Longato, G. B.; Martinho, O.; Oliveira, B. G.; Pinto, F. E.; Romão, W.; Ribeiro, R. I. M. A.; Reis, R. M. Hexane partition from *Annona crassiflora* Mart. promotes cytotoxicity and apoptosis on human cervical cancer cell lines. *Invest New Drugs* 37, 602–615, 2019. <https://doi.org/10.1007/s10637-018-0657-y>

Singh, B.; Sharma, R. A. Plant terpenes: defense responses, phylogenetic analysis, regulation and clinical applications. *Biotech*, 5, 129–151, 2015. <https://doi.org/10.1007/s13205-014-0220-2>

Skehan, P.; Storeng, R.; Scudiero, D.; Monks, A.; McMahon, J.; Vistica, D.; Warren, J. T.; Bokesch, H.; Kenney, S.; Boyd, M. R. New colorimetric cytotoxicity assay for anticancer-drug screening. *J Natl Cancer Inst.*, 4, 82, 13, 1107-12, 1990. doi: 10.1093/jnci/82.13.1107

Soleman, D. M.; Eldahshan, O. A.; Ibrahim, M. H.; Ogaly, H. A.; Galal, H. M.; Batiha, G. E. S.; Elkousy, R. H. GC/MS Analysis, Cytotoxicity, and Antiviral Activities of *Annona glabra* Hexane Extract Supported by In Silico Study. *Molecules*, 28, 1628, 2023. <https://doi.org/10.3390/molecules28041628>

Sosa-Rueda, J.; Domínguez-Meléndez, V.; Ortiz-Celiseo, A.; López-Fentanes, F. C.; Cuadrado, C.; Fernández, J. J.; Daranas, A. H.; Cen-Pacheco, F. Squamins C–F, four cyclopeptides from the seeds of *Annona globiflora*. *Phytochemistry*, 194, 112839, 2022. <https://doi.org/10.1016/j.phytochem.2021.112839>

Sousa, M. C.; Bronzatto, A. C.; González-Esquinca, A. R.; Campos, F. G.; Dalanhól, S. J.; Boaro, C. S. F.; Martins, A. L.; Almeida, J. R. G. S.; Costa, E. V.; De-la-Cruz-Chacón, I.; Ferreira, G. The production of alkaloids in *Annona cacans* seedlings is affected by the application of GA4+7+6-bezyladenine. *Biochem Syst Ecol*, 84, 47–51, 2019. <https://doi.org/10.1016/j.bse.2019.03.007>

Swantara, M. D.; Rita, W. S.; Dira, M. A.; Agustina, K. K. Effect of the Methanol Extract of *Annona squamosa* Linn Leaf on Cervical Cancer. *International Journal of Veterinary Science*, 12, 3, 295-301, 2023. <https://doi.org/10.47278/journal.ijvs/2022.187>

Tai, S.; Sun, Y.; Squires, J. M.; Zhang, H.; Oh, W. K.; Liang, C.; Huang, J. PC3 Is a Cell Line Characteristic of Prostatic Small Cell Carcinoma. *The Prostate*, 71, 15, 1668-1679, 2011. <https://doi.org/10.1002/pros.21383>

Takahashi, S.; Takahashi, R.; Hongo, Y.; Koshino, H.; Yamaguchi, K.; Miyagi, T. Synthesis of All Possible Isomers Corresponding to the Proposed Structure of Montanacin E, and Their Antitumor Activity. *J. Org. Chem.*, 74, 16, 6382–6385, 2009. <https://doi.org/10.1021/jo901150h>

Telles, M. P. C.; Valva, F. D.; Bandeira, L. F.; Coelho, A. S. G. Caracterização genética de populações naturais de araticunzeiro (*Annona crassiflora* Mart. - Annonaceae) no Estado de Goiás. *Braz. J. Bot.*, 26, 1, 2003. <https://doi.org/10.1590/S0100-84042003000100013>

Vega, M. R. G.; Esteves-Souza, A.; Vieira, I. J. C.; Mathias, L.; Braz-Filho, R.; Echevarria, A. Flavonoids from *Annona dioica* leaves and their effects in Ehrlich carcinoma cells, DNA-topoisomerase I and II. *J. Braz. Chem. Soc.*, 18, 8, 2007. <https://doi.org/10.1590/S0103-50532007000800016>

Verma, A. K.; Singh, S. Phytochemical analysis and in vitro cytostatic potential of ethnopharmacological important medicinal plants. *Toxicology Reports*, 7, 443-452, 2020. <https://doi.org/10.1016/j.toxrep.2020.02.016>

Vinche, A. D. L.; De-la-Cruz-Chacón, I.; González-Esquinca, A. R.; Silva, J. F.; Ferreira, G.; Santos, D. C.; Garces, H. G.; Oliveira, D. V. M.; Marçon, C.; Cavalcante, R. S.; Mendes, R. P. Antifungal activity of liriodenine on agentes of systemic mycoses, with emphasis on the genus *Paracoccidioides*. *J. Venom Anim Toxins incl Trop Dis.*, 26, 2020. <https://doi.org/10.1590/1678-9199-JVATITD-2020-0023>

Volobuff, C. R. F.; Pederiva, M. M. C.; Benites, R. S. R.; Lima, C. J.; Argandoña, E. J. S.; Cardoso, C. A. L.; Pereira, Z. V.; Ruiz, A. L. T. G.; Foglio, M. A.; Carvalho, J. E.; Formagio, A. S. N. Bioguided Fractionation, and Antioxidant, Antiproliferative, and Anti-Inflammatory Activity of *Annona cacans* Warm. *Journal of Medicinal Food*, 22, 10, 1078–1086, 2019. <https://doi.org/10.1089/jmf.2018.0198>

Wang, L. Q.; Li, Y.; Min, B. S.; Nakamura, N.; Qin, G. W.; Li, C. J.; Hattori, M. Cytotoxic mono-tetrahydrofuran ring acetogenins from leaves of *Annona montana*. *Planta Med.*, 67, 9, 847-52, 2001. doi:10.1055/s-2001-18847

Wang, L.; Min, B.; Li, Y.; Nakamura, N.; Qin, G.; Li, C.; Hattori, M. Annonaceous acetogenins from the Leaves of *Annona montana*. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 10, 3, 561-565, 2002. [https://doi.org/10.1016/S0968-0896\(01\)00303-0](https://doi.org/10.1016/S0968-0896(01)00303-0)

Wélé, A.; Zhang, Y.; Brouard, J.; Poussset, J.; Bodo, B. Two cyclopeptides from the seeds of *Annona cherimola*. *Phytochemistry*, 66, 19, 2376-2380, 2005. <https://doi.org/10.1016/j.phytochem.2005.06.011>

Wélé, A.; Zhang, Y.; Ndoeye, I.; Brouard, J.; Poussset, J.; Bodo, B. A Cytotoxic Cyclic Heptapeptide from the Seeds of *Annona cherimola*. *J. Nat. Prod.*, 67, 9, 1577–1579, 2004. <https://doi.org/10.1021/np040068i>

WFO (2024): World Flora Online. Published on the Internet; <http://www.worldfloraonline.org>. Accessed on: 16 Apr 2024'

Wink, M. Introduction: Biochemistry, Physiology and Ecological Functions of Secondary Metabolites. *Annual Plant Reviews Volume 40: Biochemistry of Plant Secondary Metabolism*. <https://doi.org/10.1002/9781444320503.ch1>

Woo, M.; Chung, S.; Kim, D. cis-Annonacin and (2,4)-cis-andtrans-isoannonacins: Cytotoxic monotetrahydrofuran annonaceous acetogenins from the seeds of *Annona cherimolia*. *Archives of Pharmacal Research*, 22, 524–528, 1999. doi:10.1007/BF02979164
(2)

Woo, M.; Kim, D.; Fotopoulos, S. S.; McLaughlin, J. L. Annocherin and (2,4)-cis- and trans-Annocherinones, Monotetrahydrofuran Annonaceous Acetogenins with a C-7 Carbonyl Group from *Annona cherimolia* Seeds. *J. Nat. Prod.*, 62, 9, 1250–1255, 1999. <https://doi.org/10.1021/np990135m>⁽¹⁾

Wu, Y. C.; Chang, G. Y.; Ko, F. N.; Teng, C. M. Bioactive constituents from the stems of *Annona montana*. *Planta Med*, 6, 2, 146-149, 1995. DOI: 10.1055/s-2006-958035

Wu, T.; Yang, I.; Tsai, Y.; Wang, J.; Shiurba, R.; Hsieh, T.; Chang, F.; Chang, W. Isodesacetilavaricina, uma acetogenina anonácea, inibe especificamente a expressão gênica da ciclooxigenase-2. *J. Nat. Prod.*, 75, 4, 572–576, 2012. <https://doi.org/10.1021/np200719r>

Yang, C.; Gundala, S. R.; Mukkavilli, R.; Vangala, S.; Reid, M. D.; Aneja, R. Synergistic interactions among flavonoids and acetogenins in Graviola (*Annona muricata*) leaves confer

protection against prostate cancer. *Carcinogenesis*, 36, 6, 656–665, 2015. <https://doi.org/10.1093/carcin/bgv046> ⁽¹⁾

Yang, H.; Li, X.; Zhang, N.; Chen, J.; Wang, M. Two new cytotoxic acetogenins from *Annona squamosa*. *Journal of Asian Natural Products Research*, 11, 3, 250-256, 2009. <https://doi.org/10.1080/10286020802682916>

You, D. B. M.; Wickramaratne, M.; Silva, G. L.; Chai, H.; Chagwedera, T. E.; Farnsworth, N. R.; Cordell, G. A.; Kinghorn, A. D.; Pezzuto, J. M. (-)-Roemerine, an Aporphine Alkaloid from *Annona senegalensis* That Reverses the Multidrug-Resistance Phenotype with Cultured Cells. *J. Nat. Prod.*, 58, 4, 598–604, 1995. <https://doi.org/10.1021/np50118a021>

Yuan, S. F.; Chang, H.; Chen, H.; Kuo, F.; Liaw, C.; Su, J.; Wu, Y. Selective cytotoxicity of squamocin on T24 bladder cancer cells at the S-phase via a Bax-, Bad-, and caspase-3-related pathways. *Life Sciences*, 78, 8, 869-874, 2006. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2005.05.068>

Zeng, L.; Wu, F.; Gu, Z.; McLaughlin, J. L. Murihexocins A and B, two novel mono-THF acetogenins with six hydroxyls, from *Annona muricata* (Annonaceae). *Tetrahedron Letters*, 36, 30, 5291-5294, 1995. [https://doi.org/10.1016/0040-4039\(95\)01017-C](https://doi.org/10.1016/0040-4039(95)01017-C)

Zeng, L.; Wu, F.; Oberlies, N. H.; McLaughlin, J. L.; Sastrodihadjo, S. Five New Monotetrahydrofuran Ring Acetogenins from the Leaves of *Annona muricata*. *J. Nat. Prod.*, 59, 11, 1035–1042, 1996. <https://doi.org/10.1021/np960447e>

Zhou, C.; Sun, L.; Feng, F.; Mo, J.; Zhu, H.; Yang, B.; He, Q.; Gan, L. Cytotoxic Diterpenoids from the Stem Bark of *Annona squamosa* L. *Helvetica Chimica Acta*, 96, 4, 539-746, 2013. <https://doi.org/10.1002/hlca.201>

4. CONCLUSÃO DA TESE

Ao se explorar a quimiodiversidade de órgãos vegetais de espécies de *Annona* com o emprego da revisão sistemática, foi possível concluir que compostos isolados, bem como os extratos gerais, apresentam diferentes resultados frente às diversas linhagens de células cancerígenas. Tendo em vista os testes realizados contra células PC-3, conclui-se que não existe uma relação organo-específica entre a quimiodiversidade das diferentes espécies e sua citotoxicidade, e que a presença de determinados compostos possa contribuir para maior atividade anticancerígena de determinados extratos. A detecção dos compostos que diferenciam os extratos mais ativos dos menos ativos desperta interesse para que novos estudos isolem e avaliem sua citotoxicidade, uma vez que a ação observada no presente estudo foi em função da sinergia dos compostos presentes em cada extrato.

5. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Ahmed, A. L.; Bassem, S. E. M.; Mohamed, Y. H.; Gamila, M. W. Cytotoxic essential oil from *Annona senegalensis* Pers. leaves. *Pharmacognosy Research*, 2, 4, 211-4, 2010. DOI:10.4103/0974-8490.69105

Ajaiyeoba, E.; Falade, M.; Ogbole, O.; Okpako, L.; Akinboye, D. In Vivo Antimalarial and Cytotoxic Properties of *Annona senegalensis* Extract. *Afr. J. Trad. CAM*, 3, 1, 137 - 141, 2006. ISSN 0189-6016

Akpan, U. M.; Pellegrini, M.; Salifu, A. A.; Obayemi, J. D.; Ezenwafor, T.; Browe, D.; Ani, C. J.; Danyuo, Y.; Dozie-Nwachukwu, S.; Odusanya, O. S.; Freeman, J.; Soboyejo, W. O. In vitro studies of *Annona muricata* L. extract-loaded electrospun scaffolds for localized treatment of breast cancer. *Journal of Biomedical Materials Research*, 109, 12, 2041-2056, 2021. <https://doi.org/10.1002/jbm.b.34852>

Al-ghazzawi, A. M.; Anti-cancer activity of new benzyl isoquinoline alkaloid from Saudi plant *Annona squamosa*. *BMC Chemistry* 13, 13, 2019. <https://doi.org/10.1186/s13065-019-0536-4>

Al-Nemari, R.; Al-Senaïdy, A.; Semlali, A.; Ismael, M.; Badjah-Hadj-Ahmed, A. Y.; Bacha, A. B. GC-MS profiling and assessment of antioxidant, antibacterial, and anticancer properties of extracts of *Annona squamosa* L. leaves. *BMC Complementary Medicine and Therapies*, 20, 296, 2020. <https://doi.org/10.1186/s12906-020-03029-9>

Al-Shaya, H. M.; Li, H.; Beg, O. U.; Hamama, A. A.; Witiak, S. M.; Kaseloo, P.; Siddiqui, R. A. Phytochemical profile and antioxidation activity of *Annona* fruit and its effect on lymphoma cell proliferation. *Food Science & Nutrition*, 8, 58–68, 2020. <https://doi.org/10.1002/fsn3.1228>

Alaqueel, 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. The inhibitory and anticancer properties of *Annona squamosa* L. seed extracts. *Braz J Biol.*, 13, 82, 2023. doi: 10.1590/1519-6984.268250

Almeida, J. R. G. S.; Araújo, C. S.; Pessoa, C. O.; Costa, M. P.; Pacheco, A. G. M. Atividade antioxidante, citotóxica e antimicrobiana de *Annona vepretorum* MART. (Annonaceae). *Revista brasileira de fruticultura*, 36, 1, 258-264, 2014. DOI:10.1590/S0100-29452014000500030

Almeida, S. P. Frutas nativas do cerrado: caracterização físico-química e fonte potencial de nutrientes. In: *Cerrado: ambiente e flora. Planaltina: Embrapa-CPAC*, 1998. p. 247-281.

Almutairi, B. O.; Mater, A. S.; Abutaha, N.; Almutairi, M. H. In vitro antiproliferative efficacy of *Annona muricata* seed and fruit extracts on several cancer cell lines. *Open Chemistry*, 21, 1, 2023. <https://doi.org/10.1515/chem-2022-0350>

Ammoury, C.; Younes, M.; El Khoury, M.; Hodroj, M. H.; Haykal, T.; Nasr, P.; Sily, M.; Taleb, R. I.; Sarkis, R.; Khalife, R.; Rizk, S. The pro-apoptotic effect of a Terpene-rich *Annona cherimola* leaf extract on leukemic cell lines. *BMC Complementary and Alternative Medicine*, 19, 365, 2019. <https://doi.org/10.1186/s12906-019-2768-1>

Andrade, E. H. A.; Zoghbe, M. G.; Maia, J. G. S.; Fabricius, H.; Marx, F. Chemical Characterization of the Fruit of *Annona squamosa* L. Occurring in the Amazon. *Journal of food composition and analysis*, 14, 227-232, 2001. doi:10.1006/jfca.2000.0968

Anh, H. L. T.; Hien, N. T. T.; Hang, D. T. T.; Ha, T. M.; Nhiem, N. X.; Hien, T. T. T.; Thu, V. K.; Thao, D. T.; Minh, C. V.; Kiem, P. V. Ent-Kaurane Diterpenes from *Annona glabra* and Their Cytotoxic Activities. *Natural Product Communications*, 9, 12, 1681-2, 2014. doi:10.1177/1934578x1400901204

Araujo-Padilla, X.; Ramón-Gallegos, E.; Díaz-Cedillo, F.; Silva-Torres, R. Astragalin identification in graviola pericarp indicates a possible participation in the anticancer activity of pericarp crude extracts: In vitro and in silico approaches. *Arabian Journal of Chemistry*, 15, 4, 103720, 2022. <https://doi.org/10.1016/j.arabjc.2022.103720>

Araújo, C. S.; Nery, D. A.; Oliveira, A. P.; Oliveira-Júnior, R. G.; Rolim, L. A.; Lopes, N. P.; Silva, M. F. S.; Pessoa, C. O.; Braz-Filho, R.; Dutra, L. M.; Tavares, J. F.; Abreu, L. S.; Silva, M. S.; Almeida, J. R. G. S. New ent-kaurene-type nor-diterpene and other compounds isolated from *Annona vepretorum* Mart. (Annonaceae). *Natural Product Research*, 37, 9, 1565-1572, 2023. <https://doi.org/10.1080/14786419.2022.2027408>

Artanti, A. N.; Astirin, O. P.; Prayito, A.; Fisma, R.; Prihapsara, F. Synergistic Cytotoxicity Effect by Combination Treatment of Polyketide Derivatives from *Annona muricata* Linn Leaves and Doxorubicin as Potential Anticancer Material on Raji Cell Line. *IOP Conf. Ser.: Mater. Sci. Eng.*, 333, 012067, 2018. doi:10.1088/1757-899X/333/1/012067

Artanti, A. N.; Astirin, O. P.; Prayito, A.; Widiyaningsih, R. F.; Prihapsara, F. Polyketide Derivatives from *Annona muricata* Linn Leaves as Potencial Anticancer Material by Combination Treatment With Doxorubicin on Hela Cell Line. *IOP Conf. Series: Materials Science and Engineering*, 176, 012002, 2017. doi:10.1088/1757-899X/176/1/012002

Awada, N.; Ayoub, A.; Jaber, A.; Ibrahim, F.; Ghotmi, N. E.; Cheble, E. Evaluation of the Anticancer, Anti-Inflammatory, and Antioxidant Properties of Various Extracts of *Annona squamosa* L. *Pharmaceutical Sciences* 29, 3, 2023. DOI:10.34172/PS.2023.5

Barrachina, I.; Royo, I.; Baldoni, H. A.; Chahboune, N.; Suvire, N. D. F.; Zafra-Polo, M. C.; Bermejo, A.; El Aouad, N.; Cabedo, N.; Saez, J.; Tormo, J. R.; Enriz, R. D.; Cortes, D. New antitumoral acetogenin 'Guanacone type' derivatives: isolation and bioactivity. Molecular dynamics simulation of diacetyl-guanacone. *Bioorg Med Chem.*, 1, 15, 13, 4369-81, 2007. doi: 10.1016/j.bmc.2007.04.039

Baussanne, I.; Schwardt, O.; Royer, J.; Pichon, M.; Figadere, B.; Cavé, A. Synthesis of azamuricatacin: an analogue of the bioactive muricatacin an acetogenin of Annonaceae. *Tetrahedron Letters*, 38, 13, 2259-2262, 1997. [https://doi.org/10.1016/S0040-4039\(97\)00292-X](https://doi.org/10.1016/S0040-4039(97)00292-X)

Bomfim, L. M.; Menezes, L. R. A.; Rodrigues, A. C. B. C.; Dias, R. B.; Rocha, C. A. G.; Soares, M. B. P.; Neto, A. F. S.; Nascimento, M. P.; Campos, A. F.; Silva, L. C. R. C.; Costa, E. V.; Bezerra, D. P. Antitumour Activity of the Microencapsulation of *Annona vepretorum* Essential Oil. *Basic e Clinical Pharmacology e Toxicology*, 118, 3, 171-246, 2016. <https://doi.org/10.1111/bcpt.12488>

Brito, M. T.; Ferreira, R. C.; Beltrão, D. M.; Moura, A. P. G.; Xavier, A. L.; Pita, J. C. L. R.; Batista, T. M.; Longato, G. B.; Ruiz, A. L. T. G.; Carvalho, J. E.; Medeiros, K. C. P.; Santos, S. G.; Costa, V. C. O.; Tavares, J. F.; Diniz, M. F. F. M.; Sobral, M. V. Antitumor activity and toxicity of volatile oil from the leaves of *Annona leptopetala*. *Revista Brasileira de Farmacognosia*, 28, 5, 602-609, 2018. <https://doi.org/10.1016/j.bjp.2018.06.009>

Calzada, F.; Merlin-Lucas, V. I.; Valdes, M.; Solares-Pascasio, J. I.; Garcia-Hernandez, N.; Pina-Jimenez, E.; Velazquez, C.; Barbosa, E.; Yepez-Mulia, L.; Ordoñez-Razo, R. M. Secondary metabolites and biological properties of *Annona muricata*. *Revista Brasileira de Farmacognosia*, 30, 305–311, 2020. <https://doi.org/10.1007/s43450-020-00012-w> ⁽¹⁾

Calzada, F.; Ramirez-Santos, J.; Valdes, M.; Garcia-Hernandez, N.; Pina-Jiménez, E.; Ordoñez-Razo, R. M. Evaluation of Acute Oral Toxicity, Brine Shrimp Lethality, and Antilymphoma Activity of Geranylgeraniol and *Annona macrophyllata* Leaf Extracts. *Revista Brasileira de Farmacognosia*, 30, 301–304, 2020. <https://doi.org/10.1007/s43450-020-00014-8> ⁽²⁾

Campos, L. M.; Lemos, A. S. O.; Diniz, I. O. M.; Carvalho, L. A.; Silva, T. P.; Dib, P. R. B.; Hottz, E. D.; Chedier, L. M.; Melo, R. C. N.; Fabri, R. L. Antifungal *Annona muricata* L. (soursop) extract targets the cell envelope of multi-drug resistant *Candida albicans*. *Journal of Ethnopharmacology*, 301, 30, 2023. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2022.115856>

Carrillo, M. G.; Callejas, G. M. M.; Zambrano, C. A. C.; Bravo, V. R. Antiproliferative activity of total extracts from *Annona squamosa*, *Petiveria alliacea* and *Punica granatum* on cancer cell lines. *Pharmacology Online*, 3, 7-18, 2020. ISSN: 1827-8620

Carvalho, N. C. C.; Monteiro, O. S.; Rocha, C. Q.; Longato, G. B.; Smith, R. E.; Silva, J. K. R.; Maia, J. G. S. Phytochemical Analysis of the Fruit Pulp Extracts from *Annona crassiflora* Mart. and Evaluation of Their Antioxidant and Antiproliferative Activities. *Foods*, 1, 14, 2079, 2022. <https://doi.org/10.3390/foods11142079>

Cascaes, M. M.; Carneiro, O. S.; Nascimento, L. D.; Moraes, A. A. B.; Oliveira, M. S.; Cruz, J. N.; Guilhon, G. M. S. P.; Andrade, E. H. A. Essential Oils from Annonaceae Species from Brazil: A Systematic Review of Their Phytochemistry, and Biological Activities. *Int. J. Mol. Sci.*, 22, 12140, 2021. <https://doi.org/10.3390/ijms222212140>

Cascaes, M. M.; Silva, S. G.; Cruz, J. N.; Oliveira, M. S.; Oliveira, J.; Moraes, A. A. B.; Costa, F. A. M.; Costa, K. S.; Nascimento, L. D.; Andrade, E. H. A. First report on the *Annona exsucca* DC. Essential oil and in silico identification of potential biological targets of its major compounds. *Natural Product Research*, 36, 15, 4009–4012, 2022. <https://doi.org/10.1080/14786419.2021.1893724>

Cen-Pacheco, F.; Valerio-Alfaro, G.; Santos-Luna, D.; Fernández, J. J. Sclerin, a New Cytotoxic Cyclonapeptide from *Annona scleroderma*. *Molecules*, 24, 554, 2019. <https://doi.org/10.3390/molecules24030554>

Chamcheu, J. C.; Rady, I.; Chamcheu, R. C. N.; Siddique, A. B.; Bloch, M. B.; Banang Mbeumi, S.; Babatunde, A. S.; Uddin, M. B.; Noubissi, F. K.; Jurutka, P. W.; Liu, Y. Y.; Spiegelman, V. S.; Whitfield, G. K.; El Sayed, K. A. Graviola (*Annona muricata*) Exerts Anti-Proliferative, Anti-Clonogenic and Pro-Apoptotic Effects in Human Non-Melanoma Skin Cancer UW-BCC1 and A431 Cells In Vitro: Involvement of Hedgehog Signaling. *Int. J. Mol. Sci.*, 19, 1791, 2018. <https://doi.org/10.3390/ijms19061791>

Chan, W. J.; McLachlan, A. J.; Hanrahan, J. R.; Harnett, J. E. The safety and tolerability of *Annona muricata* leaf extract: a systematic review. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, 72, 1-16, 2020. doi: 10.1111/jphp.13182

Chang, F.; Chen, J.; Chiu, H.; Wu, M.; Wu, Y. Acetogenins from seeds of *Annona reticulata*. *Phytochemistry*, 47, 6, 1057-1061, 1998. [https://doi.org/10.1016/S0031-9422\(98\)80072-1](https://doi.org/10.1016/S0031-9422(98)80072-1)

Chang, F.; Chen, J.; Lin, C.; Chiu, H.; Wu, M.; Wu, Y. Bioactive acetogenins from the seeds of *Annona atemoya*. *Phytochemistry*, 51, 7, 883-889, 1999. [https://doi.org/10.1016/S0031-9422\(99\)00142-9](https://doi.org/10.1016/S0031-9422(99)00142-9)

Chang, F.; Wu, Y. Novel Cytotoxic Annonaceous Acetogenins from *Annona muricata*. *J. Nat. Prod.*, 64, 7, 925–931, 2001. <https://doi.org/10.1021/np010035s>

Chatrou, L. W. The Annonaceae and the Annonaceae project: A brief overview of the state of affairs. *Acta Hort.*, 497, 1999.

Chatrou, L. W. The Annonaceae and the Annonaceae project: A brief overview of the state of affairs. *Acta Hort.*, 497, 1999.

Chávez, D.; Mata, R. Purpuracenin: a new cytotoxic adjacent bis-tetrahydrofuran annonaceous acetogenin from the seeds of *Annona purpurea*. *Phytochemistry*, 50, 5, 823-828, 1999. [https://doi.org/10.1016/S0031-9422\(98\)00553-6](https://doi.org/10.1016/S0031-9422(98)00553-6)

Chávez, D.; Mata, R. Purpurediolin and Purpurenin, Two New Cytotoxic Adjacent Bis-tetrahydrofuran Annonaceous Acetogenins from the Seeds of *Annona purpurea*. *J. Nat. Prod.*, 61, 5, 580–584, 1998. <https://doi.org/10.1021/np970410+>

Chen, C.; Hsieh, T.; Liu, T. Chern, C.; Hsieh, P.; Chen, C. Annoglabayin, a Novel Dimeric Kaurane Diterpenoid, and Apoptosis in Hep G2 Cells of Annomontacin from the Fruits of *Annona glabra*. *J. Nat. Prod.*, 67, 11, 1942–1946, 2004. <https://doi.org/10.1021/np040078j>

Chen, Y.; Chen, J.; Li, X. Cytotoxic Bistetrahydrofuran Annonaceous Acetogenins from the Seeds of *Annona squamosa*. *J. Nat. Prod.*, 74, 11, 2477–2481, 2011. <https://doi.org/10.1021/np200708q>

Chen, Y.; Chen, J.; Wang, Y.; Xu, S.; Li, X. Six cytotoxic annonaceous acetogenins from *Annona squamosa* seeds. *Food Chemistry*, 135, 3, 960-966, 2012. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2012.05.041> ⁽¹⁾

Chen, Y.; Li, F.; Zhu, X.; Chen, J.; Li, X. Chemical composition and anti-hepatoma effect of *Annona squamosa* L. pericarp oil. *Natural Product Research*, 36, 1, 401-404, 2022. <https://doi.org/10.1080/14786419.2020.1765346>

Chen, Y.; Xu, S.; Chen, J.; Wang, Y.; Xu, H.; Fan, N.; Li, X. Anti-tumor activity of *Annona squamosa* seeds extract containing annonaceous acetogenin compounds. *Journal of Ethnopharmacology*, 142, 2, 462-466, 2012. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2012.05.019> ⁽²⁾

Chih, H.; Chiu, H.; Tang, K.; Chang, F.; Wu, Y. Bullatacin, a potent antitumor annonaceous acetogenin, inhibits proliferation of human hepatocarcinoma cell line 2.2.15 by apoptosis induction. *Life Sciences*, 69, 11, 1321-1331, 2001. [https://doi.org/10.1016/S0024-3205\(01\)01209-7](https://doi.org/10.1016/S0024-3205(01)01209-7)

Chiu, H.; Chih, T.; Hsian, Y.; Tseng, C.; Wu, M.; Wu, Y. Bullatacin, a potent antitumor Annonaceous acetogenin, induces apoptosis through a reduction of intracellular cAMP and cGMP levels in human hepatoma 2.2.15 cells. *Biochemical Pharmacology*, 65, 3, 319-327, 2003. [https://doi.org/10.1016/S0006-2952\(02\)01554-X](https://doi.org/10.1016/S0006-2952(02)01554-X)

Chuang, P.; Hsieh, P.; Yang, Y.; Hua, K.; Chang, F.; Shiea, J.; Wu, S.; Wu, Y. Cyclopeptides with Anti-inflammatory Activity from Seeds of *Annona montana*. *J. Nat. Prod.*, 71, 1365–1370, 2008. doi: 10.1021/np8001282

Colman-Saizarbitoria, T.; Johnson, H. A.; Alali, Hopp, D. C.; Rogers, L. L.; McLaughlin, J. L. Annojahnin from *Annona jahnii*: a possible precursor of mono-tetrahydrofuran acetogenins. *Phytochemistry*, 49, 6, 1609-1616, 1998. [https://doi.org/10.1016/S0031-9422\(98\)00316-1](https://doi.org/10.1016/S0031-9422(98)00316-1)

Colman-Saizarbitoria, T.; Liu, X.; Hopp, D. C.; Johnson, H. A.; Alali, F. Q.; Rogers, L. L.; McLaughlin, J. L. Annodienin and Jahnonacin: New Bioactive Nontetrahydrofuran Annonaceous Acetogenins from the Twigs of *Annona Jahnii*. *Natural Product Letters*, 14, 65-75, 1999. <https://doi.org/10.1080/10575639908045436>

Colom, O. A.; Popich, S.; Bardon, A. Bioactive constituents from *Rollinia emarginata* (Annonaceae). *Natural Product Research*, 21, 3, 254-259, 2007. DOI: 10.1080/14786410500462819

Coria-Téllez, A. V.; Obledo-Vázquez, E. N.; Padilla-Camberos, E.; González-Ávila, M.; Martínez-Velázquez, M. Bioactivity, nutritional property, and rapid chemical characterization of aqueous extract of *Annona muricata* leaf from Mexico. *Tropical Journal of Pharmaceutical Research*, 18, 3, 611-617, 2019. <http://dx.doi.org/10.4314/tjpr.v18i3.24>

Costa, E. V.; Dutra, L. M.; Salvador, M. J.; Ribeiro, L. H. G.; Gadelha, F. R.; Carvalho, J. E. Chemical composition of the essential oils of *Annona pickelii* and *Annona salzmannii* (Annonaceae), and their antitumour and trypanocidal activities. *Formerly Natural Product Letters*, 27, 997-1001, 2013. <https://doi.org/10.1080/14786419.2012.686913>

Daddiouaissa, D.; Amid, A.; Kabbashi, N. A.; Elnour, A. A. M.; Epandy, M. A. K. B. M. S. Cytotoxicity effect of ionic liquid-graviola fruit (*Annona muricata*) extract to human colon cancer (HT29) cell lines. *IJUM Engineering Journal*, 22, 50–66, 2021. <https://doi.org/10.31436/iiumej.v22i2.1687>

De-la-Cruz-Chacón, I. Alcaloides bencilisoquinolínicos y su relación órgano-específica durante las primeras fases del desarrollo de *Annona diversifolia* Safford . Tese de Doutorado, Universidade Nacional Autônoma do México, 2012.

De-la-Cruz-Chacón, I.; González-Esquinca, A. R. Liriodenine alkaloid in *Annona diversifolia* during early development. *Nat Prod Res*, 26, 42–49, 2012. <https://doi.org/10.1080/14786419.2010.533373>

De-la-Cruz-Chacón, I.; González-Esquinca, A. R.; Fefer, P. G.; Garcia, L. F. J. Liriodenine, Early Antimicrobial Defence in *Annona diversifolia*. *Zeitschrift für Naturforschung C*, 66, 7-8, 377-384, 2011. <https://doi.org/10.1515/znc-2011-7-809>

Dutra, L. M.; Bomfim, L. M.; Rocha, S. L. A.; Nepel, A.; Soares, M. B. P.; Barison, A.; Costa, E. V.; Bezerra, D. P. ent-Kaurane diterpenes from the stem bark of *Annona vepretorum* (Annonaceae) and cytotoxic evaluation. *Bioorg Med Chem Lett*, 24, 15, 3315-20, 2014. doi: 10.1016/j.bmcl.2014.06.005

Duval, R. A.; Duret, P.; Lewin, G.; Peris, E.; Hocquemiller, R. Semisynthesis and biological activity of aminoacyl triesters of squamocin, an annonaceous acetogenin. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 13, 11, 3773-3781, 2005. <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2005.03.029>

Fatope, M. O.; Audu, O. T. Bioactive ent-Kaurene Diterpenoids from *Annona senegalensis*. *J. Nat. Prod.*, 59, 301-303, 1996. doi:10.1021/np9601566

Ferrão, J. E. M. Fruticultura tropical: espécies com frutos comestíveis. Lisboa: Instituto de Investigação Científica Tropical, 1, 624, 1999.

Foong, C. P.; Hamid, R. A. Evaluation of anti-inflammatory activities of ethanolic extract of *Annona muricata* leaves. *Rev Bras Farma*, 22, 6, 1301-7, 2012. <http://dx.doi.org/10.1590/S0102-695X2012005000096>

Formagio, A. S. N.; Kassuya, C. A. L.; Neto, F. F.; Volobuff, C. R. F.; Iriguchi, E. K. K.; Vieira, M. C.; Foglio, M. A. The flavonoid content and antiproliferative, hypoglycaemic, anti-inflammatory and free radical scavenging activities of *Annona dioica* St. Hill. *BMC Complement Altern Med*, 13, 14, 2013. <https://doi.org/10.1186/1472-6882-13-14> ⁽¹⁾

Formagio, A. S. N.; Vieira, M. C.; Santos, L. A. C.; Cardoso, C. A. L.; Foglio, M. A.; Carvalho, J. E.; Andrade-Silva, M.; Kassuya, C. A. L. Composition and Evaluation of the Anti-Inflammatory and Anticancer Activities of the Essential Oil from *Annona sylvatica* A. St.-Hil. *J Med Food*, 16, 1, 20–25, 2013. doi:10.1089/jmf.2011.0303 ⁽²⁾

Foster, K.; Oyenih, O.; Rademan, S.; Erhabor, J.; Matsabisa, M.; Barker, J.; Langat, M. K.; Kendal-Smith, A.; Asemota, H; Delgoda, R. Selective cytotoxic and anti-metastatic activity in DU-145 prostate cancer cells induced by *Annona muricata* L. bark extract and phytochemical, annonacin. *BMC Complement Med Ther*, 20, 375, 2020. <https://doi.org/10.1186/s12906-020-03130-z>

Frévrier, A.; Ferreira, M. E.; Fournet, A.; Yaluff, G.; Inchausti, A.; Arias, A. R.; Hocquemiller, R.; Waechter, A. Acetogenins and Other Compounds from *Rollinia*

emarginata and Their Antiprotozoal Activities. *Planta Medica*, 65, 47-49, 1999. doi: 10.1055/s-1999-13961

Fuel, M.; Mesas, C.; Martínez, R.; Ortiz, R.; Quiñonero, F.; Prados, J.; Porres, J. M.; Melguizo, C. Antioxidant and antiproliferative potential of ethanolic extracts from *Moringa oleifera*, *Tropaeolum tuberosum* and *Annona cherimola* in colorrectal cancer cells. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 143, 112248, 2021. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2021.112248>

García-Aguirre, K.K.; Zepeda-Vallejo, L. G.; Ramón-Gallegos, E.; Álvarez-González, I.; Madrigal-Bujaidar, E. Genotoxic and cytotoxic effects produced by acetogenins obtained from *Annona cherimolia* Mill. *Biol Pharm Bull.*, 31, 12, 2346-9, 2008. doi: 10.1248/bpb.31.2346

Gavamukulya, Y.; Abou-Ellella, F.; Wamunyokoli, F.; AEl-Shemy, H. Phytochemical screening, anti-oxidant activity and in vitro anticancer potential of ethanolic and water leaves extracts of *Annona muricata* (Graviola). *Asian Pacific Journal of Tropical Medicine*, 7, 1, S355-S363, 2014. [https://doi.org/10.1016/S1995-7645\(14\)60258-3](https://doi.org/10.1016/S1995-7645(14)60258-3)

George, V. C.; Kumar, D. R. N.; Rajkumar, V.; Suresh, P. K.; Kumar, R. A. Quantitative Assessment of the Relative Antineoplastic Potential of the n-butanolic Leaf Extract of *Annona Muricata* Linn. in Normal and Immortalized Human Cell Lines. *Asian Pacific J Cancer Prev*, 13, 699-704, 2012. <https://doi.org/10.7314/APJCP.2012.13.2.699>

González-Esquinca, A. R.; De-La-Cruz-Chacón, I.; Castro-Moreno, M.; Orozco-Castillo, J. A.; Riley-Saldaña, C. A. Alkaloids and acetogenins in Annonaceae development: biological considerations. *Rev. Bras. Frutic.* 36, 2014. <https://doi.org/10.1590/S0100-29452014000500001>

Gomes, F.P. *Estatística experimental*. 13 ed. Piracicaba: Nobel, 467, 1990.

Gomes, I. N. F.; Silva-Oliveira, R. J.; Silva, V. A. O.; Rosa, M. N.; Vital, P. S.; Barbosa, M. C. S.; Santos, F. V.; Junqueira, J. G. M.; Severino, V. G. P.; Oliveira, B. G.; Romão, W.; Reis, R. M.; Ribeiro, R. I. M. A. *Annona coriacea* Mart. Fractions Promote Cell Cycle Arrest and Inhibit Autophagic Flux in Human Cervical Cancer Cell Lines. *Molecules* , 24, 3963, 2019. <https://doi.org/10.3390/molecules24213963>

González-Pedroza, M. G.; Argueta-Figueroa, L.; García-Contreras, R.; Jiménez-Martínez, Y.; Martínez-Martínez, E.; Navarro-Marchal, S. A.; Marchal, J. A.; Morales-Luckie, R. A.; Boulaiz, H. Silver Nanoparticles from *Annona muricata* Peel and Leaf Extracts as a Potential Potent, Biocompatible and Low Cost Antitumor Tool. *Nanomaterials*, 11, 1273, 2021. <https://doi.org/10.3390/nano11051273>

Greay, S. J.; Hammer, K. A. Recent developments in the bioactivity of mono- and diterpenes: anticancer and antimicrobial activity. *Phytochem Rev*, 14, 1–6, 2015. DOI 10.1007/s11101-011-9212-6

Grijalva-Verdugo, C.; Rodríguez-Núñez, J. R.; Núñez-Colin, C. A.; Aguirre-Mancilla, C. L.; Montoya-Anaya, D.; Villareal-Fuentes, J. M.; Balois-Morales, R.; Rodríguez-Carrillo, M. G. Total polyphenolics, antioxidants, and cytotoxic activity of infusions from soursop (*Annona muricata*) leaves from two Mexican regions. *Agronomía Colombiana*, 40, 2, 300-310, 2022. DOI: 10.15446/agron.colomb.v40n2.102621

Gutiérrez, M. T.; Durán, A. G.; Mejías, F. J. R.; Molinillo, J. M. G.; Megias, D.; Valdivia, M. M.; Macías, F. A. Bio-Guided Isolation of Acetogenins from *Annona cherimola* Deciduous Leaves: Production of Nanocarriers to Boost the Bioavailability Properties. *Molecules*, 25, 4861, 2020. <https://doi.org/10.3390/molecules25204861>

Hadisaputri, Y. E.; Habibah, U.; Abdullah, F. F.; Halimah, E.; Mutakin, M.; Megantara, S.; Abdulah, R.; Diantini, A. Antiproliferation Activity and Apoptotic Mechanism of Soursop (*Annona muricata* L.) Leaves Extract and Fractions on MCF7 Breast Cancer Cells. *Breast Cancer (Dove Med Press)*, 16, 13, 447-457, 2021. doi: 10.2147/BCTT.S317682

Hartmann, T. From waste products to ecochemicals: Fifty years research of plant secondary metabolism. *Phytochemistry*, 68, 22-24, 2831-2846, 2007. <https://doi.org/10.1016/j.phytochem.2007.09.017>

Hasan, A. E. Z.; Bermawie, N.; Justiono, H.; Riyanti, E. I.; Hasim, H.; Suhendar, U. Phytochemical Screening and Anti-breastcancer Activities of *Annona muricata* (L.) Leaf Extracts. *Pharmacology Online*, 2, 23-30, 2020. ISSN: 18278620

Haykal, T.; Nasr, P.; Hodroj, M. H.; Taleb, R. I.; Sarkis, R.; Moujabber, M. N. E.; Rizk, S. *Annona cherimola* Seed Extract Activates Extrinsic and Intrinsic Apoptotic Pathways in Leukemic Cells. *Toxins*, 11, 506, 2019. <https://doi.org/10.3390/toxins11090506>

Haykal, T.; Younes, M.; El Khoury, M.; Ammoury, C.; Tannous, S.; Hodroj, M. H.; Sarkis, R.; Gasilova, N.; Menin, L.; Rizk, S. The pro-apoptotic properties of a phytonutrient rich infusion of *A. cherimola* leaf extract on AML cells. *Biomed Pharmacother*, 140:111592, 2021. doi: 10.1016/j.biopha.2021.111592

Hernández-Fuentes, G. A.; García-Argáez, A. N.; Campos, A. L. P.; Delgado-Enciso, I.; Muñoz-Valencia, R.; Martínez-Martínez, F. J.; Toninello, A.; Gómez-Sandoval, Z.; Mojica-Sánchez, J. P.; Dalla Via, L.; Parra-Delgado, H. Cytotoxic Acetogenins from the Roots of *Annona purpurea*. *Int. J. Mol. Sci.*, 20, 1870, 2019. <https://doi.org/10.3390/ijms20081870>

Hernández, G. L.; Brechú-Franco, A. E.; De-la-Cruz-Chacón, I.; González-Esquinca, A. R. Histochemical detection of acetogenins and storage molecules in the endosperm of *Annona macroprophyllata* Donn Sm. seeds. *Eur J Histochem.*, 9, 59, 3, 2502, 2015. doi: 10.4081/ejh.2015.2502

Hien, N. T. T.; Nhiem, N. X.; Yen, D. T. H.; Hang, D. T. T.; Tai, B. H.; Quang, T. H.; Anh, H. L. T.; Kiem, P. V.; Minh, C. V.; Kim, E.; Kim, S. H.; Kang, H. K.; Kim, Y. H. Chemical constituents of the *Annona glabra* fruit and their cytotoxic activity. *Pharmaceutical Biology*, 53, 11, 1602–1607, 2015. <https://doi.org/10.3109/13880209.2014.993042>

Hopp, D. C.; Alali, F. Q.; Gu, Z.; McLaughlin, J. L. Mono-THF ring annonaceous acetogenins from *Annona squamosa*. *Phytochemistry*, 47, 5, 803-809, 1998. [https://doi.org/10.1016/0031-9422\(80\)85046-1](https://doi.org/10.1016/0031-9422(80)85046-1) ⁽¹⁾

Hopp, D. C.; Alali, F. Q.; Gu, Z.; McLaughlin, J. L. Three new bioactive bis-adjacent THF-ring acetogenins from the bark of *Annona squamosa*. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 6, 5, 569-575, 1998. [https://doi.org/10.1016/S0968-0896\(98\)00018-2](https://doi.org/10.1016/S0968-0896(98)00018-2) ⁽²⁾

Hopp, D. C.; Zeng, L.; Gu, Z.; Kozlowski, J. F.; McLaughlin, J. L. Novel Mono-Tetrahydrofuran Ring Acetogenins, from the Bark of *Annona squamosa*, Showing Cytotoxic Selectivities for the Human Pancreatic Carcinoma Cell Line, PACA-2. *J. Nat. Prod.*, 60, 6, 581–586, 1997. <https://doi.org/10.1021/np9701283>

Hopp, D. C.; Zeng, L.; Gu, Z.; McLaughlin, J. L. Squamotacin: An Annonaceous Acetogenin with Cytotoxic Selectivity for the Human Prostate Tumor Cell Line (PC-3). *J. Nat. Prod.*, 59, 2, 97–99, 1996. <https://doi.org/10.1021/np960124i>

Iacopetta, D.; Fazio, A.; Torre, C. L.; Barbarossa, A.; Ceramella, J.; Francomano, F.; Saturnino, C.; El-Kashef, H.; Alcaro, S.; Sinicropi, M. S. *Annona cherimola* Mill. Leaf Extracts Affect Melanoma Cells Growth and Progression. *Foods*, 11(16), 2420, 2022. <https://doi.org/10.3390/foods11162420>

Jacobo-Herrera, N.; Pérez-Plasencia, C.; Castro-Torres, V. A.; Martínez-Vázquez, M.; González-Esquinca, A. R.; Zentella-Dehesa, A. Selective Acetogenins and Their Potential as Anticancer Agents. *Front. Pharmacol.*, 10, 783, 2019. doi:10.3389/fphar.2019.00783

José, A. R. S.; Pires, M. M.; Freitas, A. L. G. E.; Ribeiro, D. P.; Perez, L. A. A. Atualidades e Perspectivas das Anonáceas no mundo. *Rev. Bras. Frutic.*, 36, 086-093, 2014. <https://doi.org/10.1590/S0100-29452014000500010>

Joy, B.; Remani, P. Antitumor constituents from *Annona squamosa* fruit pericarp. *Medicinal Chemistry Research*, 17, 2, 345-355. 2008. DOI:10.1007/s00044-007-9070-3

Joy, B.; Remani, P. Antitumor constituents from *Annona squamosa* fruit pericarp. *Medicinal Chemistry Research*, 17, 2, 345-355. 2008. DOI:10.1007/s00044-007-9070-3

Justino, A. B.; Florentino, R. M.; França, A.; Filho, A. C. M. L.; Franco, R. R.; Saraiva, A. L.; Fonseca, M. C.; Leite, M. F.; Espindola, F. S. Alkaloid and acetogenin-rich fraction from *Annona crassiflora* fruit peel inhibits proliferation and migration of human liver cancer HepG2 cells. *Plos One*, 16, 7, 2021. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0250394>

Kariyil, B. J.; Ayyappan, U. P. T.; Gopalakrishnan, A.; George, A. J. Chloroform Fraction of Methanolic Extract of Seeds of *Annona muricata* Induce S Phase Arrest and ROS Dependent Caspase Activated Mitochondria-Mediated Apoptosis in Triple-Negative Breast Cancer. *Anticancer Agents Med Chem*, 21, 10, 1250-1265, 2021. doi: 10.2174/1871520620666200918101448

Katritzky, A. R.; Fara, D. C.; Yang, H.; Tamm, K. Quantitative Measures of Solvent Polarity. *Chem. Rev.*, 104, 175–198, 2004. doi: 10.1021/cr020750m

Kim, D. H.; Ma, E. S.; Suk, K. D.; Son, J. K.; Lee, J. S.; Woo, M. H. Annomolin and Annocherimolin, New Cytotoxic Annonaceous Acetogenins from *Annona cherimolia* Seeds. *J. Nat. Prod.*, 64, 4, 502–506, 2001. <https://doi.org/10.1021/np000335u>

Kazman, B. S. M. A.; Harnett, J. E.; Hanrahan, J. R. The Phytochemical Constituents and Pharmacological Activities of *Annona atemoya*: A Systematic Review. *Pharmaceuticals*, 13, 269, 2020. doi:10.3390/ph13100269

Kim, G.; Zeng, L.; Alali, F.; Rogers, L. L.; Wu, F.; McLaughlin, J. L.; Sastrodihardjo, S. Two New Mono-Tetrahydrofuran Ring Acetogenins, Annomuricin E and Muricapentocin, from the Leaves of *Annona muricata*. *J. Nat. Prod.*, 61, 4, 432–436, 1998. <https://doi.org/10.1021/np970534m> ⁽¹⁾

Kim, G.; Zeng, L.; Alali, F.; Rogers, L. L.; Wu, F.; Sastrodihardjo, S.; McLaughlin, J. L. Muricoreacin and murihexocin C, mono-tetrahydrofuran acetogenins, from the leaves of

Annona muricata. *Phytochemistry*, 49, 2, 565-71, 1998. doi: 10.1016/s0031-9422(98)00172-1⁽²⁾

Kim, J. Y.; Dao, T. T. P.; Song, K.; Park, S. B.; Jang, H.; Park, M. K.; Gan, S. U.; Kim, Y. S. *Annona muricata* Leaf Extract Triggered Intrinsic Apoptotic Pathway to Attenuate Cancerous Features of Triple Negative Breast Cancer MDA-MB-231 Cells. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 7972916, 2018. <https://doi.org/10.1155/2018/7972916>

Ko, G.; Kang, H. R.; Moon, J. Y.; Ediriweera, M. K.; Eum, S.; Bach, T. T.; Cho, S. K. *Annona squamosa* L. leaves inhibit alpha-melanocyte-stimulating hormone (α -MSH) stimulated melanogenesis via p38 signaling pathway in B16F10 melanoma cells. *Journal of Cosmetic Dermatology*, 19, 7, 1785-1792, 2020. <https://doi.org/10.1111/jocd.13223>

Ko, Y.; Wu, T.; Wu, Y.; Chang, F.; Guh, J.; Chuang, L. Annonacin induces cell cycle-dependent growth arrest and apoptosis in estrogen receptor- α -related pathways in MCF-7 cells. *Journal of Ethnopharmacology*, 137, 3, 1283-1290, 2011. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2011.07.056>

Kopustinskiene, D. M.; Jakstas, V.; Savickas, A.; Bernatoniene, J. Flavonoids as Anticancer Agents. *Nutrients*, 12, 457, 2020. doi:10.3390/nu12020457

Krinski, D.; Massaroli, A. Nymphicidal effect of vegetal extracts of *Annona mucosa* and *Annona crassiflora* (Magnoliales, Annonaceae) against rice stalk stink bug, *Tibraca limbativentris* (Hemiptera, Pentatomidae). *Rev Bras Frutic*, 36, 217-24, 2014. <http://dx.doi.org/10.1590/S0100-29452014000500026>

Kulkarni, B.; Chibber, S.; Jhala, D.; Parmar, N.; Trivedi, K. In vitro antioxidant and anticancer potential of *Annona squamosa* L. Extracts against breast cancer. *International Journal of Experimental Research and Review*, 30, 2023. <https://doi.org/10.52756/ijerr.2023.v30.024>

Lage, G. A.; Medeiros, F. S.; Furtado, W. L.; Takahashi, J. A.; Filho, J. D. S.; Pimenta, L. P. S. The first report on flavonoid isolation from *Annona crassiflora* Mart. *Nat Prod Res*, 28, 11, 808-11, 2014. doi: 10.1080/14786419.2014.885518

Leite, D. O. D.; Nonato, C. F. A.; Camilo, C. J.; Carvalho, N. K. G.; Nobrega, M. G. L. A.; Pereira, R. C.; Costa, J. G. M. *Annona* Genus: Traditional Uses, Phytochemistry and Biological Activities. *Current Pharmaceutical Design*, 26, 4056-4091, 2020. DOI:10.2174/1381612826666200325094422

Li, D.; Yu, J.; Zhu, J.; Yu, D.; Luo, X.; Sun, L.; Yang, S. Annonaceous Acetogenins of the Seeds from *Annona muricata*. *Journal of Asian Natural Products Research*, 3, 4, 261-276, 2001. <https://doi.org/10.1080/10286020108040366>

Li, Z.; Gao, J.; Hu, P.; Xiong, J. Anticancer effects of liriodenine on the cell growth and apoptosis of human breast cancer MCF-7 cells through the upregulation of p53 expression. *Oncology letters*, 14, 1979-1984, 2017. doi: 10.3892/ol.2017.6418

Liaw, C.; Chan, F.; Chen, S.; Wu, C.; Lee, K.; Wu, Y. Novel cytotoxic monotetrahydrofuranic Annonaceous acetogenins from *Annona montana*. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 13, 15, 4767-4776, 2005. <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2005.05.008>

Liaw, C.; Chang, F.; Lin, C.; Chou, C.; Chiu, H.; Wu, M.; Wu, Y. New Cytotoxic Monotetrahydrofuran Annonaceous Acetogenins from *Annona muricata*. *J. Nat. Prod.*, 65, 4, 470-475, 2002. <https://doi.org/10.1021/np0105578>

Liaw, C.; Chang, F.; Wu, C.; Chen, S.; Bastow, K. F.; Hayashi, K.; Nozaki, H.; Lee, K.; Wu, Y. Nine new cytotoxic monotetrahydrofuranic Annonaceous acetogenins from *Annona montana*. *Planta Med*, 70, 10, 948-59, 2004. doi:10.1055/s-2004-832622 ⁽¹⁾

Liaw, C.; Chang, F.; Wu, Y.; Wang, H.; Nakanishi, Y.; Bastow, K. F.; Lee, K. Montacin and cis-Montacin, Two New Cytotoxic Monotetrahydrofuran Annonaceous Acetogenins from

Annona montana. *J. Nat. Prod.*, 67, 11, 1804–1808, 2004. <https://doi.org/10.1021/np030216p> ⁽²⁾

Liaw, C.; Yang, Y.; Chen, M.; Chang, F.; Chen, S.; Wu, S.; Wu, Y. Mono-tetrahydrofuran Annonaceous Acetogenins from *Annona squamosa* as Cytotoxic Agents and Calcium Ion Chelators. *J. Nat. Prod.*, 71, 5, 764–771, 2008. <https://doi.org/10.1021/np0704957>

Lima, L. A. R. S.; Alves, M. A. T.; Zani, C. L.; Pimenta, L. P. S.; Boaventura, M. A. D. Antioxidant and cytotoxic potential of fatty acid methyl esters from the seeds of *Annona cornifolia* A. St.-Hil. (Annonaceae). *Food Research International*, 48, 2, 873-875, 2012. <https://doi.org/10.1016/j.foodres.2012.07.016> ⁽¹⁾

Lima, L. A. R. S.; Alves, T. M. A.; Zani, C. L.; Junior, P. A. S.; Romanha, A. J.; Johann, S.; Cisalpino, P. S.; Pimenta, L. P. S.; Boaventura, M. A. D. In vitro cytotoxic, antifungal, trypanocidal and leishmanicidal activities of acetogenins isolated from *Annona cornifolia* A. St. -Hil. (Annonaceae). *An. Acad. Bras. Ciênc.*, 86, 2, 2014. <https://doi.org/10.1590/0001-3765201420130048>

Lima, L. A. R. S.; Alves, T. M. A.; Zani, C. L.; Pimenta, L. P. S.; Boaventura, M. A. D. Cytotoxic potential of sucrose octaacetate from the ethanol extract of the seeds of *Annona cornifolia* A. St.-Hil. (annonaceae). *Sucrose: Properties, Biosynthesis and Health Implications*, 143-154, 2013. ISBN: 978-162417984-6

Lima, L. A. R. S.; Lopes, M. T. P.; Cunha, M. M.; Pimenta, L. P. S.; Boaventura, M. A. D. Avaliação da atividade citotóxica das sementes de *Annona cornifolia* A. St.-Hil. (Annonaceae). *Rev. bras. plantas med.*, 14, 4, 2012. <https://doi.org/10.1590/S1516-05722012000400009> ⁽²⁾

Liu, X.; Alali, F. Q.; Hopp, D.; Rogers, L. L.; Pilarinou, E.; McLaughlin, J. L. Glabracins A and B, two new acetogenins from *Annona glabra*. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 6, 7, 959-965, 1998. [https://doi.org/10.1016/S0968-0896\(98\)00059-5](https://doi.org/10.1016/S0968-0896(98)00059-5) ⁽¹⁾

Liu, X.; Alali, F. Q.; Pilarinou, E.; McLaughlin, J. L. Glacins A and B: Two Novel Bioactive Mono-tetrahydrofuran Acetogenins from *Annona glabra*. *J. Nat. Prod.*, 61, 5, 620–624, 1998. <https://doi.org/10.1021/np970563x> ⁽²⁾

Liu, X.; Alali, F. Q.; Pilarinou, E.; McLaughlin, J. Two bioactive mono-tetrahydrofuran acetogenins, annoglacins A and B, from *Annona glabra*. *Phytochemistry*, 50, 5, 815–821, 1999. [https://doi.org/10.1016/S0031-9422\(98\)00466-X](https://doi.org/10.1016/S0031-9422(98)00466-X) ⁽¹⁾

Liu, X.; Pilarinou, E.; McLaughlin, J. Pondaplin: A novel cyclic prenylated phenylpropanoid from *Annona glabra*. *Tetrahedron Letters*, 40, 3, 399–402, 1999. [https://doi.org/10.1016/S0040-4039\(98\)02401-0](https://doi.org/10.1016/S0040-4039(98)02401-0) ⁽²⁾

Liu, X.; Pilarinou, E.; McLaughlin, J. Two Novel Acetogenins, Annoglaxin and 27-Hydroxybullatacin, from *Annona glabra*. *J. Nat. Prod.*, 62, 6, 848–852, 1999. <https://doi.org/10.1021/np980552j> ⁽³⁾

Liu, X.; Tian, F.; Zhang, H.; Pilarinou, E.; McLaughlin, J. L. Biologically Active Blumenol A from the Leaves of *Annona Glabra*. *Natural Product Letters*, 14, 77–81, 1999. <https://doi.org/10.1080/10575639908045437> ⁽⁴⁾

Liu, Y.; Liu, D.; Wan, W.; Zhang, H. In vitro mitochondria-mediated anticancer and antiproliferative effects of *Annona glabra* leaf extract against human leukemia cells. *Journal of Photochemistry and Photobiology B: Biology*, 189, 29–35, 2018. <https://doi.org/10.1016/j.jphotobiol.2018.07.026>

López, M. R. H.; Solís, J. C.; Rios, I. C. A.; Ramirez, L. B.; Santerre, A. Selective cytotoxic effect of *Annona muricata* L. in HCC1954 (HER2+) breast cancer cells. *Bol Latinoam Caribe Plant Med Aromat* 22(5): 689–699, 2023. <https://doi.org/10.37360/blacpma.23.22.5.50>

Ma, C.; Li, Y.; Lu, J.; Wang, M.; Li, X.; Chen, J.; Chen, Y.; Ju, W. Three new cytotoxic annonaceous acetogenins from the seeds of *Annona squamosa*. *Nat Prod Res*, 19, 1-5, 2022. doi: 10.1080/14786419.2022.2134362

Ma, C.; Lu, J.; Li, X.; Liu, X.; Chen, J. Eight new cytotoxic annonaceous acetogenins from the seeds of *Annona squamosa*. *Chinese Journal of Natural Medicines*, 17, 4, 291-297, 2019. [https://doi.org/10.1016/S1875-5364\(19\)30032-9](https://doi.org/10.1016/S1875-5364(19)30032-9)

Ma, C.; Wang, Q.; Shi, Y.; Li, Y.; Wang, X.; Li, X.; Chen, Y.; Chen, J. Three new antitumor annonaceous acetogenins from the seeds of *Annona squamosa*. *Natural Product Research*, 31, 18, 2017. <https://doi.org/10.1080/14786419.2016.1274897>

Macuer-Guzmán, J.; Giovagnoli-Vicuña, C.; Bernal, G.; Lobos-González, L.; Fuente-Ortega, E.; Araya-Castillo, M.; Ibáñez, C. *Annona cherimola* Seed Extracts Trigger an Early Apoptosis Response and Selective Anticlonogenic Activity against the Human Gastric Carcinoma Cell Line SNU-1. *Molecules*, 28, 6906, 2023. <https://doi.org/10.3390/molecules28196906>

Man, S.; Gao, W.; Zhang, Y.; Huang, L.; Liu, C. Chemical study and medical application of saponins as anti-cancer agents. *Fitoterapia* 81, 703–714, 2010. doi:10.1016/j.fitote.2010.06.004

Mannino, G.; Gentile, C.; Porcu, A.; Agliassa, C.; Caradonna, F.; Berteà, C. M. Chemical Profile and Biological Activity of Cherimoya (*Annona cherimola* Mill.) and Atemoya (*Annona atemoya*) Leaves. *Molecules*, 25(11), 2612, 2020. <https://doi.org/10.3390/molecules25112612>

Martínez-Vázquez, M.; Lozano, D. G. D. C.; Estrada-Reyes, R.; González-Lugo, N. M.; Apan, T. R.; Heinze, G. Bio-guided isolation of the cytotoxic corytenchine and isocoreximine from roots of *Annona cherimolia*. *Fitoterapia*, 76, 7–8, 733-736, 2005. <https://doi.org/10.1016/j.fitote.2005.08.004>

Mayor, P. N. A.; Bautista-Flores, A.; Arellano, A. A. L. Cytotoxic effect of hydroalcoholic extract of *Annona muricata* against a human cell line of gastric adenocarcinoma. *Journal Vitae School of Pharmaceutical and Food Sciences*, 29, 01, 347854, 2022. DOI: 10.17533/udea.vitae.v29n1a348194

Mazahery, A. R. F.; Dator, R. P.; Concepcion, G. P.; Jacinto, S. D. Murihexocin C from the Leaves of *Annona squamosa* Linn. Induces Apoptosis in Human Colon Carcinoma Col 2 Cell Line. *Journal Philippine Agricultural Scientist*, 92, 2, 122-132, 2009. ISSN: 00317454

Melo, J. G.; Araújo, T. A. S.; Castro, V. T. N. A.; Cabral, D. L. V.; Rodrigues, M. D.; Nascimento, S. C.; Amorim, E. L. C.; Albuquerque, U. P. Antiproliferative Activity, Antioxidant Capacity and Tannin Content in Plants of Semi-Arid Northeastern Brazil. *Molecules*, 15, 12, 8534-8542, 2010. <https://doi.org/10.3390/molecules15128534>

Mendes-Silva, I.; Lopes, J.C.; Silva, L.V.; Bazante, M.L. *Annona in Flora e Funga do Brasil. Jardim Botânico do Rio de Janeiro*, 2023. (<https://floradobrasil.jbrj.gov.br/FB117251>)

Menezes, L. R. A.; Costa, C. O. D.; Rodrigues, A. C. B. C.; Santo, F. R. E.; Nepel, A.; Dutra, L. M.; Silva, F. M. A.; Soares, M. B. P.; Barison, A.; Costa, E. V.; Bezerra, D. P. Cytotoxic Alkaloids from the Stem of *Xylopia laevigata*. *Molecules*, 21, 890, 2016. doi:10.3390/molecules21070890

Merlín-Lucas, V.; Ordoñez-Razo, R. M.; Calzada, F.; Solís, A.; García-Hernández, N.; Barbosa, E.; Valdés, M. Antitumor Potential of *Annona muricata* Linn. An Edible and Medicinal Plant in Mexico: In Vitro, In Vivo, and Toxicological Studies. *Molecules*, 26, 7675, 2021. <https://doi.org/10.3390/molecules26247675>

Miao, Y.; Shi, Y.; Xu, X.; Chen, Y.; Chen, J.; Li, X. Three cytotoxic Annonaceous acetogenins from the seeds of *Annona squamosa*. *Phytochemistry Letters*, 16, 92-96, 2016. <https://doi.org/10.1016/j.phytol.2016.03.006> ⁽¹⁾

Miao, Y.; Xu, X.; Yuan, F.; Shi, Y.; Chen, Y.; Chen, J.; Li, X. Four cytotoxic annonaceous acetogenins from the seeds of *Annona squamosa*. *Natural Product Research*, 30, 11, 2016. <https://doi.org/10.1080/14786419.2015.1055490> ⁽²⁾

Mimi, C. O.; De-la-Cruz-Chacón, I.; Sousa, M. C. Vieira, M. A. R.; Marques, M. O. M.; Ferreira, G.; Boaro, C. S. F. Chemophenetics as a Tool for Distinguishing Morphotypes of *Annona emarginata* (Schltdl.) H. Rainer. *Chemistry & Biodiversity*, 18, 10, 2021. <https://doi.org/10.1002/cbdv.202100544>

Moghadamtousi, S. Z.; Karimian, H.; Rouhollahi, E.; Paydar, M.; Fadaeinasab, M.; Kadir, H. A. *Annona muricata* leaves induce G₁ cell cycle arrest and apoptosis through mitochondria-mediated pathway in human HCT-116 and HT-29 colon cancer cells. *J Ethnopharmacol*, 28, 156:277-89, 2014. doi: 10.1016/j.jep.2014.08.011

Moghadamtousi, S. Z.; Rouhollahi, E.; Karimian, H.; Fadaeinasab, M.; Firoozinia, M.; Abdulla, M. A.; Kadir, H. A. The Chemopotential Effect of *Annona muricata* Leaves against Azoxymethane-Induced Colonic Aberrant Crypt Foci in Rats and the Apoptotic Effect of Acetogenin Annomuricin E in HT-29 Cells: A Bioassay-Guided Approach. *Plos One*, 10, 4, 0122288, 2015. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0122288>

Monks, A.; Scudiero, D.; Skehan, P.; Shoemaker, R.; Paull, K.; Vistica, D.; Hose, C.; Langley, J.; Cronise, P.; Vaigro-Wolff, A. Feasibility of a high-flux anticancer drug screen using a diverse panel of cultured human tumor cell lines. *J Natl Cancer Inst.*, 5, 83, 11, 757-66, 1991. doi: 10.1093/jnci/83.11.757

Nakano, D.; Ishitsuka, K.; Kamikawa, M.; Matsuda, M.; Tsuchihashi, R.; Okawa, M.; Okabe, H.; Tamura, K.; Kinjo, J. Screening of promising chemotherapeutic candidates from plants against human adult T-cell leukemia/lymphoma (III). *J Nat Med.*, 67, 4, 894-903, 2013. doi: 10.1007/s11418-013-0747-2

Neto, J. E. B.; Pio, R.; Bueno, S. C. S.; Bastos, D. C.; Filho, J. A. S. Enraizamento de estacas dos porta-enxertos Araticum-de-Terra-Fria (*Rollinia* sp.) e Araticum-Mirim (*Rollinia emarginata* Schltdl.) para anonáceas. *Cienc. Agrotecnol.*, 30, 1077 – 1082, 2006. <https://doi.org/10.1590/S1413-70542006000600005>

Nugraha, A. S.; Haritakun, R.; Lambert, J. M.; Dillon, C. T.; Keller, P. A. Alkaloids from the root of Indonesian *Annona muricata* L. *Natural Product Research*, 35, 3, 481-489, 2021. <https://doi.org/10.1080/14786419.2019.1638380>

Oliveira, I. V. M.; Andrade, R. A.; Martins, A. B. G. Influência da temperatura na germinação de sementes de *Annona montana*. *Rev. Bras. Frutic.*, 27, 2, 2005. <https://doi.org/10.1590/S0100-29452005000200041>

Page, M. J.; McKenzie, J. E.; Bossuyt, P. M.; Boutron, I.; Hoffmann, T. C.; Mulrow, C. D.; The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ*; 372, 71. doi: 10.1136/bmj.n71

Parra, J.; Ford, C.; Murillo, R. Phytochemical Study of Endemic Costa Rican Annonaceae Species *Annona pittieri* and *Cymbopetalum costaricense*. *J. Chil. Chem. Soc.*, 66, 1, 2021. <http://dx.doi.org/10.4067/S0717-97072021000105047>

Peña-Hidalgo, M.; Furtado, L.C.; Costa-Lotufo, L. V.; Ferreira, M. J. P.; Santos, D. Y. A. C. Alkaloids from the leaves of *Annona crassiflora* and their cytotoxic activity. *Revista Brasileira de Farmacognosia*, 31, 2, 244-248, 2021. <https://doi.org/10.1007/s43450-021-00147-4>

Peña, A. G.; Alvarez, M. R.; Delica, K.; Moreno, P. G.; Abogado, R.; Grijaldo, S. J.; Salac, E. L.; Deniega, F. M.; Basingan, M.; Ravidas, C. M.; Heralde, F.; Completo, G. C.; Padolina, I.; Nacario, R. Antioxidant and anticancer activities of *Annona muricata* L. and *Antidesma bunius* L. leaves, and molecular networking analysis using LC-MS/MS metabolomics. *South African Journal of Botany*, 151, 559-566, 2022. <https://doi.org/10.1016/j.sajb.2022.06.019>

Pereira, I. S. P.; Vega, M. R. G.; Carneiro, L. U.; Marinho, B. G.; Avonto, C.; Chittiboyina, A.; Ali, Z.; Khan, I.; Silva, M. B.; Kanashiro, M. M. Phytochemical and biological studies on *Annona dolabripetala* Raddi (Annonaceae). *Biochemical Systematics and Ecology* 110, 104680, 2023. <https://doi.org/10.1016/j.bse.2023.104680>

Pereira, M. C. T.; Nietzsche, S.; Costa, M. R.; Crane, J. H.; Corsato, C. D. A.; Mizobutsi, E. H. Relatório Agrícola, Belo Horizonte, 32, 264, 2011.

Periyasamy, L.; Muruganantham, B.; Deivasigamani, M.; Lakshmanan, H.; Muthusami, S. Acetogenin Extracted from *Annona muricata* Prevented the Actions of EGF in PA-1 Ovarian Cancer Cells. *Protein Pept Lett.*, 28, 3, 304-314, 2021. doi: 10.2174/0929866527666200916141730

Pezzani, R.; Salehi, B.; Vitalini, S.; Iriti, M.; Zuñiga, F.A.; Sharifi-Rad, J.; Martorell, M.; Martins, N. Synergistic Effects of Plant Derivatives and Conventional Chemotherapeutic Agents: An Update on the Cancer Perspective. *Medicina*, 55, 110, 2019. <https://doi.org/10.3390/medicina55040110>

Pieme, C. A.; Kumar, S. G.; Dongmo, M. S.; Moukette, B. M.; Boyoum, F. F.; Ngogang, J. Y.; Saxena, A. K. Antiproliferative activity and induction of apoptosis by *Annona muricata* (Annonaceae) extract on human cancer cells. *BMC Complementary and Alternative Medicine*, 14, 516, 2014. <https://doi.org/10.1186/1472-6882-14-516>

Popenoe, W. Os Frutos Anonáceos: *A Cherimóia*. In: Manual de frutas tropicais e subtropicais. *Nova York: Hafner*, pp. 161-189, 1974.

Prado, L. G.; Arruda, H. S.; Araujo, N. M. P.; Braga, L. E. O.; Banzato, T. P.; Pereira, G. A.; Figueiredo, M. C.; Ruiz, A. L. T. G.; Eberlin, M. N.; Carvalho, J. E.; Vendramini-Costa, D. B.; Pastore, G. M. Antioxidant, antiproliferative and healing properties of araticum (*Annona crassiflora* Mart.) peel and seed. *Food Research International*, 133, 109168, 2020. <https://doi.org/10.1016/j.foodres.2020.109168>

Prasad, S. K.; Veeresh, P. M.; Ramesh, P. S.; Natraj, S. M.; Madhunapantula, S. V.; Devegowda, D. Phytochemical fractions from *Annona muricata* seeds and fruit pulp inhibited the growth of breast cancer cells through cell cycle arrest at G0/G1 phase. *J Cancer Res Ther*, 16, 6, 1235-1249, 2020. doi: 10.4103/jcrt.JCRT_494_19

Queiroz, E. F.; Roblot, F.; Cavé, A.; Hocquemiller, R.; Serani, L.; Laprèvote, O.; Paulo, M. Q. A new bistetrahydrofuran acetogenin from the roots of *Annona salzmanii*. *J Nat Prod.*, 62, 5, 710-3, 1999. doi: 10.1021/np980482g ⁽¹⁾

Queiroz, E. F.; Roblot, F.; Cavé, A.; Hocquemiller, R.; Serani, L.; Laprèvote, O. A New Monotetrahydrofuran Acetogenin From the Roots of *Annona spinescens*. *Natural Product Letters*, 13, 1, 21-28, 1999. DOI: 10.1080/10575639908048486 ⁽²⁾

Queiroz, E. F.; Roblot, F.; Figadere, B.; Laurens, A.; Duret, P.; Hocquemiller, R.; Cavé, A. Three New Bistetrahydrofuran Acetogenins from the Seeds of *Annona spinescens*. *J. Nat. Prod.*, 61, 34-39, 1998. doi:10.1021/np9703252

Rabêlo, S. V.; Araújo, E. C. C.; Costa, E. V.; Braz-Filho, R.; Barison, A.; Santos, M. F. C.; Oliveira, G. G.; Tomaz, J. C.; Rolim, L. A.; Lopes, N. P.; Silva, M. F. S.; Moraes, M. O.; Pessoa, C. Ó.; El Aouad, N.; Almeida, J. R. G. S. A new N-oxide benzyloquinoline alkaloid isolated from the leaves of atemoya (*Annona cherimola* × *Annona squamosa*). *Zeitschrift für Naturforschung B*, 76, 6-7, 375-383, 2021. <https://doi.org/10.1515/znb-2020-0187> ⁽¹⁾

Rabêlo, S. V.; Oliveira, F. G. S.; Lira, M. M. C.; Dutra, L. M.; Sartoratto, A.; Duarte, M. C. T.; Luciano, M. C. S.; Silva, M. F. S.; Pessoa, C. Ó. Non-Polar Chemical Constituents of Atemoya and Evaluation of the Cytotoxic and Antimicrobial Activity. *Phyton-International Journal of Experimental Botany*, 90(3), 921-931, 2021. <https://doi.org/10.32604/phyton.2021.013305> ⁽²⁾

Rahman, H. S. A.; Wan-Ibrahim, W. S.; Ismail, N.; Ismail, T. N. N. T.; Mohd-Salleh, S. F.; Wong, M. P.; Samad, M. R. A.; Hashim, M. N. M. Phytocompounds of *Annona muricata*

leaves extract and cytotoxic effects on breast cancer cells. *Asian Pac J Trop Med*, 11, 659-665, 2018. DOI: 10.4103/1995-7645.248337

Rainer, H. Monographic studies in the genus *Annona* L. (Annonaceae): Inclusion of the genus *Rollinia* A.St.-Hil. *Annalen Des Naturhistorischen Museums in Wien. Serie B Für Botanik Und Zoologie*, 108, 191–205, 2006.

Rieser, M. J.; Gu, Z.; Fang, X.; Zeng, L.; Wood, K. V.; McLaughlin, J. L. Five Novel Monotetrahydrofuran Ring Acetogenins from the Seeds of *Annona muricata*. *J. Nat. Prod.*, 59, 2, 100–108, 1996. <https://doi.org/10.1021/np960037q>

Rosa, M. N.; Silva, L. R. V.; Longato, G. B.; Evangelista, A. F.; Gomes, I. N. F.; Alves, A. L. V.; Oliveira, B. G.; Pinto, F. E.; Romão, W.; Rezende, A. R.; Araújo, A. A. C.; Oliveira, L. S. F. M.; Souza, A. A. M.; Oliveira, S. C.; Ribeiro, R. I. M. A.; Silva, V. A. O.; Reis, R. M. Bioprospecting of Natural Compounds from Brazilian Cerrado Biome Plants in Human Cervical Cancer Cell Lines. *Int. J. Mol. Sci.*, 22, 3383, 2021. <https://doi.org/10.3390/ijms22073383>

Rosdi, M. N. M.; Daud, N. N. N. M.; Zulkifli, R. M.; Ya'akob, H. *Annona muricata* Linn leaves extract cytotoxicity effect on Capan-1 cells. *J App Pharm Sci*, 5, 05, 045-048, 2015. DOI: 10.7324/JAPS.2015.50508

Sabapati, M.; Palei, N. N.; Kumar, A.; Molakpogu, R. B. Solid lipid nanoparticles of *Annona muricata* fruit extract: formulation, optimization and in vitro cytotoxicity studies. *Drug Development and Industrial Pharmacy*, 45, 4, 577–586, 2019. <https://doi.org/10.1080/03639045.2019.1569027>

Salac, E. L. O.; Alvarez, M. R.; Gaurana, R. S.; Grijaldo, S. J. B.; Serrano, L. M.; Juan, F.; Abogado, R.; Padolina, I.; Deniega, F. M.; Delica, K.; Fernandez, K.; Lebrilla, C. B.; Manalo, M. N.; Heralde III, F. M.; Completo, G. C. J.; Nacario, R. C. Biological Assay-Guided Fractionation and Mass Spectrometry-Based Metabolite Profiling of *Annona muricata* L.

Cytotoxic Compounds against Lung Cancer A549 Cell Line. *Plants*, 11, 2380, 2022. <https://doi.org/10.3390/plants11182380>

Salempa, P.; Dini, I.; Taba, P.; Ilyas, A. 17,18-dihydroxy Montecristin Compound from the Stem Bark of the Soursop (*Annona muricata* Linn.). *International Journal on Advanced Science, Engineering and Information Technology*, 8, 6, 2714-2720, 2018. DOI:10.18517/ijaseit.8.6.6262

Salsabila, I. A.; Nugraheni, N.; Ahlina, F. N.; Haryanti, S.; Meiyantoa, E. Synergistic Cotreatment Potential of Soursop (*Annona muricata* L.) Leaves Extract with Doxorubicin on 4T1 Cells with Antisenescence and Anti-reactive-oxygen-species Properties. *Iran J Pharm Res.*, 20, 2, 57–67, 2021. doi:10.22037/ijpr.2020.112485.13788

Santos, L. P.; Boaventura, M. A. D.; Sun, N. J.; Cassady, J. M.; Oliveira, A. B. Araticulin, a bis-tetrahydrofuran polyketide from *Annona crassiflora* seeds. *Phytochemistry*, 42, 3, 705-707, 1996. [https://doi.org/10.1016/0031-9422\(95\)00844-6](https://doi.org/10.1016/0031-9422(95)00844-6)

Santos, M. O.; Lima, F. C. S.; Martins, L. F. L.; Oliveira, J. F. P.; Almeida, L. M.; Cancela, M. C. Estimativa de Incidência de Câncer no Brasil, 2023-2025. *Revista Brasileira de Cancerologia*, 69, 1, e-213700, 2023. <https://doi.org/10.32635/2176-9745.RBC.2023v69n1.3700>

Schlie-Guzmán, M. A.; García-Carrancá, A.; González-Esquinca, A. R. In Vitro and In Vivo Antiproliferative Activity of Laherradurin and Cherimolin-2 of *Annona diversifolia* Saff. *Phytother. Res.*, 23, 1128–1133, 2009. DOI:10.1002/ptr.2760

Shehata, M. G.; Abu-Serie, M. M.; El-Aziz, N. M. A.; El-Sohaimy, S. A. Nutritional, phytochemical, and in vitro anticancer potential of sugar apple (*Annona squamosa*) fruits. *Sci Rep*, 11, 6224, 2021. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-85772-8>

Silva, E. L. M.; Roblot, F.; Mahuteau, J.; Cavé, A. Coriadienin, the First Annonaceous Acetogenin with Two Double Bonds Isolated from *Annona coriaceae*. *J. Nat. Prod.*, 59, 5, 528–530, 1996. <https://doi.org/10.1021/np960079e>

Silva, K. D. R. R.; Sirasa, M. S. F. Antioxidant properties of selected fruit cultivars grown in Sri Lanka. *Food Chem*, 238, 203-8, 2018. <http://dx.doi.org/10.1016/j.foodchem.2016.08.102>

Silva, M. G.; Oliveira, A. P.; Araújo, C. S.; Lavor, E. M.; Silva, J. C.; Mendes, R. L.; Pessoa, C. O.; Costa, M. P.; Almeida, J. R. G. Phytochemical screening, cytotoxicity and acute toxicity of *Annona vepretorum* Mart (Annonaceae) leaf extracts. *Tropical Journal of Pharmaceutical Research*, 16, 3, 597-604, 2017. DOI: 10.4314/tjpr.v16i3.14

Silva, R. M.; Silva, I. M. M.; Estevinho, M. M.; Estevinho, L. M. Anti-bacterial activity of *Annona muricata* Linnaeus extracts: a systematic review. *Food Sci. Technol*, 42, 2022. <https://doi.org/10.1590/fst.13021>

Silva, V. A. O.; Alves, A. L. V.; Rosa, M. N.; Silva, L. R. V.; Melendez, M. E.; Cury, F. P.; Gomes, I. N. F.; Tansini, A.; Longato, G. B.; Martinho, O.; Oliveira, B. G.; Pinto, F. E.; Romão, W.; Ribeiro, R. I. M. A.; Reis, R. M. Hexane partition from *Annona crassiflora* Mart. promotes cytotoxicity and apoptosis on human cervical cancer cell lines. *Invest New Drugs* 37, 602–615, 2019. <https://doi.org/10.1007/s10637-018-0657-y>

Silva, V. A. O.; Alves, A. L. V.; Rosa, M. N.; Silva, L. R. V.; Melendez, M. E.; Cury, F. P.; Gomes, I. N. F.; Tansini, A.; Longato, G. B.; Martinho, O.; Oliveira, B. G.; Pinto, F. E.; Romão, W.; Ribeiro, R. I. M. A.; Reis, R. M. Hexane partition from *Annona crassiflora* Mart. promotes cytotoxicity and apoptosis on human cervical cancer cell lines. *Invest New Drugs* 37, 602–615, 2019. <https://doi.org/10.1007/s10637-018-0657-y>

Singh, B.; Sharma, R. A. Plant terpenes: defense responses, phylogenetic analysis, regulation and clinical applications. *Biotech*, 5, 129–151, 2015. <https://doi.org/10.1007/s13205-014-0220-2>

Skehan, P.; Storeng, R.; Scudiero, D.; Monks, A.; McMahon, J.; Vistica, D.; Warren, J. T.; Bokesch, H.; Kenney, S.; Boyd, M. R. New colorimetric cytotoxicity assay for anticancer-drug screening. *J Natl Cancer Inst.*, 4, 82, 13, 1107-12, 1990. doi: 10.1093/jnci/82.13.1107

Soleman, D. M.; Eldahshan, O. A.; Ibrahim, M. H.; Ogaly, H. A.; Galal, H. M.; Batiha, G. E. S.; Elkousy, R. H. GC/MS Analysis, Cytotoxicity, and Antiviral Activities of *Annona glabra* Hexane Extract Supported by In Silico Study. *Molecules*, 28, 1628, 2023. <https://doi.org/10.3390/molecules28041628>

Sosa-Rueda, J.; Domínguez-Meléndez, V.; Ortiz-Celiseo, A.; López-Fentanes, F. C.; Cuadrado, C.; Fernández, J. J.; Daranas, A. H.; Cen-Pacheco, F. Squamins C–F, four cyclopeptides from the seeds of *Annona globiflora*. *Phytochemistry*, 194, 112839, 2022. <https://doi.org/10.1016/j.phytochem.2021.112839>

Sousa, L.R.; Oliveira, A.G.S.; Arantes, A.; Junqueira, J.G.M.; Alexandre, G.P.; Severino, V.G.P.; Reis, R.M.; Kim, B.; Ribeiro, R.I.M.A. Acetogenins-Rich Fractions of *Annona coriacea* Suppress Human Glioblastoma Viability and Migration by Regulating Necroptosis and MMP-2 Activity In Vitro. *Molecules*, 28, 3809, 2023. <https://doi.org/10.3390/molecules28093809>

Sousa, M. C.; Bronzatto, A. C.; González-Esquinca, A. R.; Campos, F. G.; Dalanhhol, S. J.; Boaro, C. S. F.; Martins, A. L.; Almeida, J. R. G. S.; Costa, E. V.; De-la-Cruz-Chacón, I.; Ferreira, G. The production of alkaloids in *Annona cacans* seedlings is affected by the application of GA4+7+6-bezyladenine. *Biochem Syst Ecol*, 84, 47–51, 2019. <https://doi.org/10.1016/j.bse.2019.03.007>

Suffredini, I. B.; Paciencia, M. L. B.; Frana, S. A.; Varella, A. D.; Younes, R. N. In vitro breast cancer cell lethality of Brazilian plant extracts. *Pharmazie*, 62, 10, 1, 798-800, 2007. <https://doi.org/10.1691/ph.2007.10.6767>

Sun, S.; Liu, J.; Kadouh, H.; Sun, X.; Zhou, K. Three new anti-proliferative Annonaceous acetogenins with mono-tetrahydrofuran ring from graviola fruit (*Annona muricata*). *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 24, 12, 2773-2776, 2014. <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2014.03.099>

Sun, S.; Liu, J.; Sun, X.; Zhu, W.; Yang, F.; Felczak, L.; Dou, P.; Zhou, K. Novel Annonaceous acetogenins from Graviola (*Annona muricata*) fruits with strong anti-proliferative activity. *Tetrahedron Lett*, 10, 58, 19, 1895-1899, 2017. doi: 10.1016/j.tetlet.2017.04.016

Sun, S.; Liu, J.; Zhou, N.; Zhu, W.; Dou, P.; Zhou, K. Isolation of three new annonaceous acetogenins from Graviola fruit (*Annona muricata*) and their anti-proliferation on human prostate cancer cell PC-3. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 26, 17, 1 4382-4385, 2016. <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2015.06.038>

Suresh, H. M.; Shivakumar, B.; Hemalatha, K.; Heroor, S. S.; Hugar, D. S.; Rao, K. R. S. S. In vitro antiproliferative activity of *Annona reticulata* roots on human cancer cell lines. *Pharmacognosy Res.*, 3, 1, 9-12, 2011. doi: 10.4103/0974-8490.79109

Swantara, M. D.; Rita, W. S.; Dira, M. A.; Agustina, K. K. Cervical anticancer activities of *Annona squamosa* Linn. leaf isolate. *Veterinary World*, 15, 1, 124-131, 2022. doi.org/10.14202/vetworld.2022.124-131

Swantara, M. D.; Rita, W. S.; Dira, M. A.; Agustina, K. K. Effect of the Methanol Extract of *Annona squamosa* Linn Leaf on Cervical Cancer. *International Journal of Veterinary Science*, 12, 3, 295-301, 2023. <https://doi.org/10.47278/journal.ijvs/2022.187>

Tai, S.; Sun, Y.; Squires, J. M.; Zhang, H.; Oh, W. K.; Liang, C.; Huang, J. PC3 Is a Cell Line Characteristic of Prostatic Small Cell Carcinoma. *The Prostate*, 71, 15, 1668-1679, 2011. <https://doi.org/10.1002/pros.21383>

Takahashi, S.; Takahashi, R.; Hongo, Y.; Koshino, H.; Yamaguchi, K.; Miyagi, T. Synthesis of All Possible Isomers Corresponding to the Proposed Structure of Montanacin E, and Their Antitumor Activity. *J. Org. Chem.*, 74, 16, 6382–6385, 2009. <https://doi.org/10.1021/jo901150h>

Telles, M. P. C.; Valva, F. D.; Bandeira, L. F.; Coelho, A. S. G. Caracterização genética de populações naturais de araticunzeiro (*Annona crassiflora* Mart. - Annonaceae) no Estado de Goiás. *Braz. J. Bot.*, 26, 1, 2003. <https://doi.org/10.1590/S0100-84042003000100013>

Thakur, A.; Singla, R.; Jaitak, V. Coumarins as anticancer agents: A review on synthetic strategies, mechanism of action and SAR studies. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 101, 476 - 495, 2015. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejmech.2015.07.010>

Thun, M. J.; DeLancey, J. O.; Center, M. M.; Jemal, A.; Ward, E. M. The global burden of cancer: priorities for prevention. *Carcinogenesis*, 31, 1, 100–110, 2010. doi:10.1093/carcin/bgp263

Tormo, J. R.; Royo, I.; Gallardo, T.; Zafra-Polo, M. C.; Hernandez, P.; Cortes, D.; Pelaez, F. In Vitro Antitumor Structure–Activity Relationships of threo/trans/threo mono-Tetrahydrofuranic Acetogenins: Correlations With Their Inhibition of Mitochondrial Complex I. *Oncology Research*, 14, 147–154, 2003. <https://doi.org/10.3727/000000003771013099>

Valdez-Guerrero, D. Y.; Esparza-González, S. C.; Morlett-Chávez, J. A.; Nery-Flores, S. D.; Flores-Gallegos, A. C.; Ascacio-Valdés, J. A.; Rodríguez-Herrera, R. Isolation of Polyphenols from Soursop (*Annona muricata* L.) Leaves Using Green Chemistry Techniques and their Anticancer Effect. *Brazilian Archives of Biology and Technology*, 64, 10167, 2021. <https://doi.org/10.1590/1678-4324-2021200163>

Vega, M. R. G.; Esteves-Souza, A.; Vieira, I. J. C.; Mathias, L.; Braz-Filho, R.; Echevarria, A. Flavonoids from *Annona dioica* leaves and their effects in Ehrlich carcinoma cells, DNA-

topoisomerase I and II. *J. Braz. Chem. Soc.*, 18, 8, 2007. <https://doi.org/10.1590/S0103-50532007000800016>

Veisaga, M.; Ahumada, M.; Soriano, S.; Zhang, W.; Leung, I.; Barnum, R.; Barbieri, M. A. Anti-proliferative effect of *Annona* extracts on breast cancer cells. *BIOCELL*, 47(8), 1835–1852, 2023. <https://doi.org/10.32604/biocell.2023.029076>

Verma, A. K.; Singh, S. Phytochemical analysis and in vitro cytostatic potential of ethnopharmacological important medicinal plants. *Toxicology Reports*, 7, 443-452, 2020. <https://doi.org/10.1016/j.toxrep.2020.02.016>

Vinche, A. D. L.; De-la-Cruz-Chacón, I.; González-Esquinca, A. R.; Silva, J. F.; Ferreira, G.; Santos, D. C.; Garces, H. G.; Oliveira, D. V. M.; Marçon, C.; Cavalcante, R. S.; Mendes, R. P. Antifungal activity of liriodenine on agentes of systemic mycoses, with emphasis on the genus *Paracoccidioides*. *J Venom Anim Toxins incl Trop Dis.*, 26, 2020. <https://doi.org/10.1590/1678-9199-JVATITD-2020-0023>

Volobuff, C. R. F.; Pederiva, M. M. C.; Benites, R. S. R.; Lima, C. J.; Argandoña, E. J. S.; Cardoso, C. A. L.; Pereira, Z. V.; Ruiz, A. L. T. G.; Foglio, M. A.; Carvalho, J. E.; Formagio, A. S. N. Bioguided Fractionation, and Antioxidant, Antiproliferative, and Anti-Inflammatory Activity of *Annona cacans* Warm. *Journal of Medicinal Food*, 22, 10, 1078–1086, 2019. <https://doi.org/10.1089/jmf.2018.0198>

Wang, L. Q.; Li, Y.; Min, B. S.; Nakamura, N.; Qin, G. W.; Li, C. J.; Hattori, M. Cytotoxic mono-tetrahydrofuran ring acetogenins from leaves of *Annona montana*. *Planta Med.*, 67, 9, 847-52, 2001. doi:10.1055/s-2001-18847

Wang, L.; Min, B.; Li, Y.; Nakamura, N.; Qin, G.; Li, C.; Hattori, M. Annonaceous acetogenins from the Leaves of *Annona montana*. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 10, 3, 561-565, 2002. [https://doi.org/10.1016/S0968-0896\(01\)00303-0](https://doi.org/10.1016/S0968-0896(01)00303-0)

Wélé, A.; Zhang, Y.; Brouard, J.; Poussset, J.; Bodo, B. Two cyclopeptides from the seeds of *Annona cherimola*. *Phytochemistry*, 66, 19, 2376-2380, 2005. <https://doi.org/10.1016/j.phytochem.2005.06.011>

Wélé, A.; Zhang, Y.; Ndoeye, I.; Brouard, J.; Poussset, J.; Bodo, B. A Cytotoxic Cyclic Heptapeptide from the Seeds of *Annona cherimola*. *J. Nat. Prod.*, 67, 9, 1577–1579, 2004. <https://doi.org/10.1021/np040068i>

WFO (2024): World Flora Online. Published on the Internet; <http://www.worldfloraonline.org>. Accessed on: 16 Apr 2024'

Wink, M. Introduction: Biochemistry, Physiology and Ecological Functions of Secondary Metabolites. *Annual Plant Reviews Volume 40: Biochemistry of Plant Secondary Metabolism*. <https://doi.org/10.1002/9781444320503.ch1>

Woo, M.; Chung, S.; Kim, D. cis-Annonacin and (2,4)-cis-andtrans-isoannonacins: Cytotoxic monotetrahydrofuran annonaceous acetogenins from the seeds of *Annona cherimolia*. *Archives of Pharmacal Research*, 22, 524–528, 1999. doi:10.1007/BF02979164
(1)

Woo, M.; Kim, D.; Fotopoulos, S. S.; McLaughlin, J. L. Annocherin and (2,4)-cis- and trans-Annocherinones, Monotetrahydrofuran Annonaceous Acetogenins with a C-7 Carbonyl Group from *Annona cherimolia* Seeds. *J. Nat. Prod.*, 62, 9, 1250–1255, 1999. <https://doi.org/10.1021/np990135m> ⁽²⁾

Wu, T.; Yang, I.; Tsai, Y.; Wang, J.; Shiurba, R.; Hsieh, T.; Chang, F.; Chang, W. Isodesacetilavaricina, uma acetogenina anonácea, inibe especificamente a expressão gênica da ciclooxygenase-2. *J. Nat. Prod.*, 75, 4, 572–576, 2012. <https://doi.org/10.1021/np200719r>

Wu, Y. C.; Chang, G. Y.; Ko, F. N.; Teng, C. M. Bioactive constituents from the stems of *Annona montana*. *Planta Med*, 6, 2, 146-149, 1995. DOI: 10.1055/s-2006-958035

Yang, C.; Gundala, S. R.; Mukkavilli, R.; Vangala, S.; Reid, M. D.; Aneja, R. Synergistic interactions among flavonoids and acetogenins in Graviola (*Annona muricata*) leaves confer protection against prostate cancer. *Carcinogenesis*, 36, 6, 656–665, 2015. <https://doi.org/10.1093/carcin/bgv046> ⁽¹⁾

Yang, H.; Li, X.; Zhang, N.; Chen, J.; Wang, M. Two new cytotoxic acetogenins from *Annona squamosa*. *Journal of Asian Natural Products Research*, 11, 3, 250-256, 2009. <https://doi.org/10.1080/10286020802682916>

Yang, R.; Li, W.; Hu, W.; Huang, W.; Zhu, C.; Yu, J.; Zhao, X.; Cai, D.; Gao, N. Anticancer Effect of Total Annonaceous Acetogenins on Hepatocarcinoma. *Chin J Integr Med*, 21, 9, 682-688, 2015. <https://doi.org/10.1007/s11655-014-1845-z> ⁽²⁾

Yap, C. V.; Subramaniam, K. S.; Khor, S. W.; Chung, I. Annonacin Exerts Antitumor Activity through Induction of Apoptosis and Extracellular Signal-regulated Kinase Inhibition. *Pharmacognosy Res.*, 9, 4, 378-383, 2017. doi: 10.4103/pr.pr_19_17

Yiallouris, A.; Patrikios, I.; Johnson, E. O.; Sereti, E.; Dimas, K.; Ford, C.; Fedosova, N. U.; Graier, W. F.; Sokratous, K.; Kyriakou, K.; Stephanou, A. Annonacin promotes selective cancer cell death via NKA-dependent and SERCA-dependent pathways. *Cell Death Dis*, 9, 764, 2018. <https://doi.org/10.1038/s41419-018-0772-x>

You, D. B. M.; Wickramaratne, M.; Silva, G. L.; Chai, H.; Chagwedera, T. E.; Farnsworth, N. R.; Cordell, G. A.; Kinghorn, A. D.; Pezzuto, J. M. (-)-Roemerine, an Aporphine Alkaloid from *Annona senegalensis* That Reverses the Multidrug-Resistance Phenotype with Cultured Cells. *J. Nat. Prod.*, 58, 4, 598–604, 1995. <https://doi.org/10.1021/np50118a021>

Yuan, F.; Bai, G.; Miao, Y.; Chen, Y.; Li, X.; Chen, J. Annonosquacine B induces mitochondrial apoptosis in multidrug resistant human breast cancer cell line MCF-7/ADR through

selectively modulating MAPKs pathways. *Pharmaceutical Biology*, 54, 12, 2016. <https://doi.org/10.1080/13880209.2016.1200634>

Yuan, S. F.; Chang, H.; Chen, H.; Kuo, F.; Liaw, C.; Su, J.; Wu, Y. Selective cytotoxicity of squamocin on T24 bladder cancer cells at the S-phase via a Bax-, Bad-, and caspase-3-related pathways. *Life Sciences*, 78, 8, 869-874, 2006. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2005.05.068>

Yuan, S. F.; Chang, H.; Chen, H.; Yeh, Y.; Kao, Y.; Lin, K.; Wu, Y.; Su, J. Annonacin, a mono-tetrahydrofuran acetogenin, arrests cancer cells at the G1 phase and causes cytotoxicity in a Bax- and caspase-3-related pathway. *Life Sciences*, 72, 25, 2853-2861, 2003. [https://doi.org/10.1016/S0024-3205\(03\)00190-5](https://doi.org/10.1016/S0024-3205(03)00190-5)

Yun, D.; Yoon, S. Y.; Park, S. J.; Park, Y. J. The Anticancer Effect of Natural Plant Alkaloid Isoquinolines. *Int. J. Mol. Sci.*, 22, 1653, 2021. <https://doi.org/10.3390/ijms22041653>

Zeng, L.; Wu, F.; Gu, Z.; McLaughlin, J. L. Murihexocins A and B, two novel mono-THF acetogenins with six hydroxyls, from *Annona muricata* (Annonaceae). *Tetrahedron Letters*, 36, 30, 5291-5294, 1995. [https://doi.org/10.1016/0040-4039\(95\)01017-C](https://doi.org/10.1016/0040-4039(95)01017-C)

Zeng, L.; Wu, F.; Oberlies, N. H.; McLaughlin, J. L.; Sastrodihadjo, S. Five New Monotetrahydrofuran Ring Acetogenins from the Leaves of *Annona muricata*. *J. Nat. Prod.*, 59, 11, 1035–1042, 1996. <https://doi.org/10.1021/np960447e>

Zhang, J.; Xia, Y.; Zhang, H. Natural Cyclopeptides as Anticancer Agents in the Last 20 Years. *Int. J. Mol. Sci.*, 22, 3973, 2021. <https://doi.org/10.3390/ijms22083973>

Zhang, Q. W.; Lin, L. G.; Ye, W. C. Techniques for extraction and isolation of natural products: a comprehensive review. *Chin Med.* Apr 17;13:20, 2018. doi: 10.1186/s13020-018-0177-x

Zhou, C.; Sun, L.; Feng, F.; Mo, J.; Zhu, H.; Yang, B.; He, Q.; Gan, L. Cytotoxic Diterpenoids from the Stem Bark of *Annona squamosa* L. *Helvetica Chimica Acta*, 96, 4, 539-746, 2013. <https://doi.org/10.1002/hlca.201>