

Iwona Wawer¹, *Katarzyna Paradowska²

Graviola (*Annona muricata*) jako dietetyczne wsparcie terapii

Graviola (*Annona muricata*) as dietary support of therapy

¹Zakład Zielařstwa, Państwowa Akademia Nauk Stosowanych w Krońnie

²Zakład Chemii Organicznej i Fizycznej, Wydział Farmaceutyczny, Warszawski Uniwersytet Medyczny
Kierownik Zakładu: dr hab. n. farm. Piotr Luliński

SUMMARY

Annona muricata, otherwise known as graviola, is a plant that is native to the Amazon basin and Southeast Asia. The plant has been utilised in traditional medicine for the treatment of various ailments, including inflammation, diabetes, parasitic infections and cancer. Reports of graviola's potential anti-cancer properties have generated interest in the plant, particularly its fruit and leaves. The majority of preparations containing graviola extract are classified as dietary supplements. To date, the isolation of more than 200 compounds has been achieved from the plant, specifically from its two parts: the fruit and the leaves. The most significant groups of these compounds are acetogenins, flavonoids and alkaloids. The primary objective of numerous studies has been to elucidate the anti-proliferative effect, which is hypothesised to be attributable to acetogenins, thereby providing a rationale for the development of novel clinical anti-cancer drugs. However, further analysis is required to elucidate their mechanisms of pharmacological activity and therapeutic benefits. This research provides an opportunity to gain a detailed understanding of bioactive substances as dietary supplement ingredients, while eliminating their associated toxicity when they are delivered in their natural mixture.

Keywords: *Annona muricata*, graviola, acetogenins, anticancer activity, dietary supplements

STRESZCZENIE

Annona muricata – roślina znana jako graviola – pochodzi z dorzecza Amazonki oraz z terenów Azji Południowo-Wschodniej. Była stosowana w medycynie tradycyjnej w terapii m.in. stanów zapalnych, cukrzycy, ale również w leczeniu infekcji pasożytniczych czy nowotworów. Doniesienia o przeciwnowotworowym działaniu gravioli spowodowały zainteresowanie rośliną, a w szczególności jej owocami i liśćmi. Dostępne preparaty z ekstraktem z gravioli w większości mają status suplementów diety. Z rośliny, a dokładnie z jej dwóch części: owoców i liści, wyizolowano ponad 200 związków, z których najważniejsze grupy to: acetogeniny, flawonoidy i alkaloidy. Głównym celem wielu badań było wyjaśnienie antyproliferacyjnego działania tej rośliny, za które uważa się, iż odpowiadają acetogeniny, co stanowi nadzieję na opracowanie nowych klinicznych leków przeciwnowotworowych. Mimo to mechanizmy aktywności farmakologicznej i korzyści terapeutyczne tych związków wciąż wymagają analiz. Badania te stwarzają możliwość szczegółowego poznania substancji bioaktywnych jako składników suplementów diety, przy jednoczesnym wyeliminowaniu związanej z nimi toksyczności, gdy są one dostarczane w całej naturalnej mieszance.

Słowa kluczowe: *Annona muricata*, graviola, acetogeniny, działanie przeciwnowotworowe, suplementy diety

Wstęp

Drzewo (*Annona muricata* L.), potocznie zwane graviolą (pol. Flaszowiec miękkociernisty), rośnie w krajach tropikalnych, a jego owoc wygląda jak duży kasztan z miękkimi kolcami (ryc. 1).

Sok ma słodko-kwaśny smak. W owocach znajdują się m.in.: cukry, kwasy organiczne oraz związki typu acetogenin, które podejrzewano o działanie



Ryc. 1. Owoce *Annona muricata* z obszaru Peru. Źródło: materiały własne

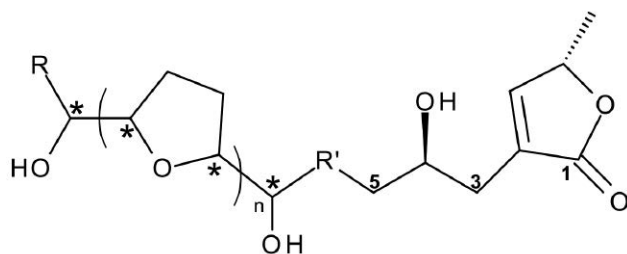
neurotoksyczne. Oznaczono ich zawartość w owocach metodą spektrometrii mas; w jednym owocu jest ok. 15 mg annonacyny. Aby przyjąć toksyczną dawkę związków, które wywołują uszkodzenie mózgu u szczura, trzeba by przez cały rok jeść codziennie jeden owoc lub wypijać puszkę nektaru. Poza Gwadelupę owoc gravioli nie jest spożywany w dużych ilościach. Picie soku z owoców nie stanowi zagrożenia dla zdrowia. Doniesienia o przeciwnowotworowym działaniu gravioli spowodowały falę zainteresowania rośliną, jej owocami i liśćmi oraz wzmożony popyt na sok i ekstrakty. Można je kupić w sklepach zielarskich. W większości mają status suplementów diety.

Annonaceae to rodzina składająca się z ponad 119 rodzajów i ponad 2500 gatunków, które występują w obszarach tropikalnych i subtropikalnych. Rodzaj *Annona* należy do rodziny *Annonaceae* i obejmuje ok. 175 gatunków, z których większość pochodzi z Brazylii i tropikalnej Ameryki. Owoce gravioli są składnikiem żywności, a wywary z kory, liści, nasion i korzeni są stosowane w medycynie tradycyjnej przez lokalne społeczności w Azji, Afryce i Ameryce Południowej (1).

Bioaktywne związki – acetogeniny

Badania nad bioaktywnymi związkami z rodziny *Annonaceae* rozpoczęły się po wyizolowaniu w 1982 roku pierwszej cytotoksycznej acetogeniny – uwarycyny. To interesujące odkrycie skłoniło chemików zajmujących się produktami leczniczymi i naturalnymi do skoncentrowania wysiłków na identyfikacji tych związków. Wraz z izolacją kolejnych acetogenin z rodziny *Annonaceae* uzyskiwano coraz więcej informacji na ich temat (2) – od identyfikacji struktury, przez syntezę analogów, aż po mechanizmy molekularne i badania na komórkach. Przegląd badań nad tą klasą związków opublikowano w 2018 roku. Jego celem było też przedstawienie perspektyw dalszego rozwoju (3).

W ekstraktach z gravioli, przygotowanych z różnych części rośliny, zidentyfikowano ponad 212 związków. Do specyficznych składników bioaktywnych odpowiedzialnych za właściwości przeciwnowotworowe, przeciwutleniające, przeciwzapalne,

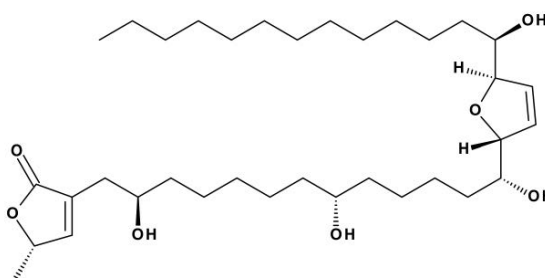


Ryc. 2. Ogólny wzór acetogenin

przeciwdrobnoustrojowe należą: acetogeniny, alkaloidy, flawonoidy i sterole.

Główne składniki bioaktywne wyizolowane z *A. muricata* znane są jako acetogeniny annonaceowe (ang. *annonaceous acetogenins* – AGE) (ryc. 2) (4). Są to pochodne długołańcuchowych (C32 lub C34) kwasów tłuszczowych, mają długi łańcuch alifatyczny o 35-38 atomach węgla połączony z pierścieniem β -laktonowym, który jest podstawiony ketolaktone, z jednym lub dwoma tetrahydrofuranami (THF) wzdłuż łańcucha węglowodorowego.

Annonacyna o wzorze sumarycznym $C_{35}H_{64}O_7$ (ryc. 3) była typową acetogeniną obecną w liściach i owocach *A. muricata*, chociaż występowała również w nasionach, skórkach i korzeniach.



Ryc. 3. Strukturalny wzór annonacyny występującej w różnych częściach *A. muricata*

Zawartość acetogenin w ekstrakcie z liści *A. muricata* zmierzono za pomocą 1H NMR, a szacowana ilość wahała się od 3,38 do 15,05 mg/g (5). Celem pracy opublikowanej w 2023 roku (6) było zbadanie składników liści, miększu owoców i nasion *A. atemoya*. W Australii *A. atemoya* jest znana jako „jabłko budyniowe” (ang. *custard apple*), ponieważ ma kremowe i słodkie owoce. Jest dostępna w większości sklepów spożywczych. W wyniku przeprowadzonych badań stwierdzono obecność acetogenin w nasionach, ale są one również w liściach i miększu. W sumie zidentyfikowano 20 związków: 16 acetogenin i 4 alkaloidy. Wyizolowano dwa nowe związki, a ich struktury określono poprzez interpretację danych spektroskopowych (NMR) i chromatograficznych. Stężenie acetogenin w miększu było bardzo niskie w porównaniu z liśćmi, natomiast nasiona charakteryzowały się najwyższym stężeniem i największą różnorodnością związków.

Właściwości przeciwnowotworowe

Wiele z acetogenin i ich pochodnych wykazuje selektywną toksyczność dla komórek nowotworowych. Badania różnych linii komórek nowotworowych, w tym: raka piersi, prostaty, jelita grubego, płuc, białaczki, nerek, trzustki, wątroby, jamy ustnej, czerniaka, szyjki macicy i jajników, powiązały obecność

bioaktywnych związków z różnymi efektami przeciwnowotworowymi, w tym cytotoksycznością, indukcją apoptozy i hamowaniem proliferacji. Wykazano, że ekstrakty z *A. muricata* indukują cytotoksyczność, zatrzymanie cyklu komórkowego, apoptozę i martwicę oraz hamują przerzuty i proliferację komórek nowotworowych. Konieczne są jednak bardziej rygorystyczne badania w celu ustalenia bezpiecznych i skutecznych schematów ich podawania.

Łagodny przerost gruczołu krokowego (BPH) dotyka ponad 50% mężczyzn w wieku 60 lat i aż 90% w wieku 70-80 lat. Na całym świecie coraz więcej mężczyzn sięga po medycynę komplementarną i alternatywną w leczeniu BPH i jest zainteresowanych stosowaniem roślin leczniczych. *Annona muricata* L. wykazuje właściwości przeciwnowotworowe i antyproliferacyjne, ale niewiele badań było ukierunkowanych na prostatę. Badanie przeprowadzone przez Asare i wsp. (7) określiło wpływ *A. muricata* na ludzkie komórki BPH-1 i cały organ prostaty u samców szczurów. *Annona muricata* wykazała działanie antyproliferacyjne, a najlepsze wyniki uzyskano po 48 godzinach, z niemal całkowitym zanikiem komórek po 72 godzinach. Działanie przeciwnowotworowe liści może wynikać z obecności acetogenin. Dowody dotyczące wodnego ekstraktu z liści *A. muricata* i jego potencjalnych właściwości przeciw BPH stanowią podstawę do dalszych badań z wykorzystaniem modeli zwierzęcych.

Liście *A. muricata* zawierają nie tylko acetogeniny annonaceowe i alkaloidy, ale są też bogate we flawonoidy. Interesujące było zbadanie synergii między składnikami ekstraktu z liści gravioli (ang. *graviola leaves extract* – GLE) w porównaniu z jego frakcjami wzbogaconymi we flawonoidy, rutynę i glukozyd kwercetyny (ang. *flavonoid-enriched fraction* – FEF) lub acetogeniny (ang. *acetogenin-enriched fraction* – AEF) (8). Wyniki badań farmakokinetyki *in vivo* i kinetyki wchłaniania flawonoidów *in vitro* ujawniły zwiększoną biodostępność rutyny w FEF w porównaniu z GLE. Jednakże GLE był skuteczniejszy w hamowaniu proliferacji, żywotności komórek raka prostaty *in vitro* w porównaniu z FEF. Z kolei AEF, pomimo swojej wyższej skuteczności *in vitro*, spowodował śmierć myszy z powodu toksyczności. Ocena charakteru interakcji jest więc bardzo istotna dla opracowania korzystnego składu ekstraktu i jego dawkowania oraz osiągnięcia korzyści terapeutycznych w leczeniu raka prostaty.

Rak piersi jest drugim najczęściej występującym nowotworem u kobiet na świecie, a wskaźnik zapadalności rośnie z roku na rok. Tradycyjna medycyna jest stosowana we wspomaganiu leczenia raka, a graviola

to roślina lecznicza polecana w terapii przeciwnowotworowej, choć wymaga to dokładniejszych analiz. W przeprowadzonych badaniach przygotowano ekstrakty z liści *A. muricata* (wodny, etanolowy, octan etylu, n-heksanu) i oceniono ich działanie antyproliferacyjne i cytotoksyczne na komórki raka piersi MCF7 (9). Wysoka aktywność cytotoksyczna ekstraktów z liści znalazła potwierdzenie w obserwowanych zmianach w morfologii komórek nowotworowych, które pojawiły się po 6 godzinach ekspozycji na ekstrakt. Liście zawierały związki wykazujące skuteczną aktywność przeciwnowotworową poprzez indukowanie apoptotycznej śmierci komórek raka piersi.

Inne działania ekstraktów

W kilku pracach opisano właściwości antyoksydacyjne różnych ekstraktów z gravioli. Porównano ekstrakty metanolowe i wodne z gravioli pod kątem ich właściwości wymiatania wolnych rodników i ochrony DNA, stosując kilka testów, w tym FRAP (Ferring Reducing Antioxidant Power), HRSA (Hydroxyl Radical Scavenging Activity) i test wymiatania rodników DPPH• (2,2-Diphenyl-1-picrylhydrazyl) (10). Oba ekstrakty wykazały właściwości wymiatania rodników, zaobserwowano silną dodatnią korelację między całkowitą zawartością fenoli a aktywnością wymiatania rodników w każdym ekstrakcie. Stwierdzono, że ekstrakt metanolowy zapewnia lepszą ochronę przed uszkodzeniami DNA wywołanymi nadtlaniem wodoru. Autorzy przeprowadzili również analizę chromatograficzną (HPLC) związków fenolowych w każdym ekstrakcie.

Inne korzystne efekty *A. muricata* obejmują działanie przeciwwzapalne i immunomodulacyjne. Biorąc pod uwagę, że liście gravioli są stosowane w Kamerunie w leczeniu cukrzycy, interesujące było zbadanie wodnego ekstraktu z liści u szczurów z cukrzycą wywołaną streptozotocyną (11). Ekstrakt nie miał wpływu na zdrowe zwierzęta, ale obniżał (o 46%) poziom glukozy we krwi u szczurów z cukrzycą po 15 dniach leczenia w dawce 100 mg/kg m.c. Badania na szczurach potwierdzają celowość stosowania gravioli jako środka przeciwcukrzycowego i sugerują, że przynajmniej część jej korzystnych działań ma charakter antyoksydacyjny. Ważna obserwacja: wyższa dawka ekstraktu (200 mg/kg) była nie tylko mniej skuteczna, ale powodowała o 25% większą śmiertelność.

Podając wodny ekstrakt z liści gravioli szczurom z cukrzycą, zaobserwowano korzystne efekty dla wątroby. Polegały one na zwiększeniu aktywności enzymów antyoksydacyjnych (katalazy, dysmutazy ponadtlenkowej i peroksydazy glutationowej) i wzroście stężenia glutationu, co prowadziło do zmniejszenia

stresu oksydacyjnego w tej tkance. Po 4 tygodniach leczenia nastąpiła poprawa profilu lipidów we krwi, a w szczególności spadek indukowanego cukrzycą poziomu LDL, cholesterolu całkowitego i trójglicerydów oraz wzrost HDL (12).

W medycynie tradycyjnej różne części gravioli były stosowane jako środki przeciwdrobnoustrojowe i przeciwpasożytnicze. Porównano 36 ekstraktów z 6 różnych roślin, w tym 6 ekstraktów z gravioli: heksanowe, octanowe i metanolowe z łądyg i liści pod kątem ich wpływu na *Leishmania*, *Trypanosoma cruzi* i *Plasmodium falciparum* (13). Stwierdzono, że ekstrakt octanu etylu z liści i łądyg gravioli ma silne działanie przeciwko *Leishmania*, ale też stosunkowo wysoką toksyczność dla komórek ssaków żywicieli.

W innych badaniach przetestowano wodny ekstrakt z liści gravioli przeciwko patogenom jamy ustnej *Streptococcus mutans*, *Streptococcus mitis*, *Porphyromonas gingivalis*, *Candida albicans*, stosując metodę krążków agarowych (14). Ich wyniki wykazały, że graviola działała skutecznie przeciwko wszystkim tym mikroorganizmom, przy czym najwyższa dawka była najskuteczniejsza. W porównaniu ze standardami kontrolnymi, tj. cyprofloksacyną w przypadku bakterii i flukonazolem w przypadku drożdżaków *Candida*, ekstrakty z gravioli były mniej skuteczne, ale mogą wymagać dalszych badań nad składem i preparatyką ekstraktów.

W kilku badaniach przeanalizowano zdolność ekstraktów z roślin do leczenia malarii wywoływanej przez *Plasmodium falciparum*. Wodne, etanolowe i pentanowe ekstrakty z 18 roślin stosowanych w medycynie tradycyjnej, w tym liści gravioli, przetestowano w hodowli z dwoma afrykańskimi szczepami *P. falciparum* – jednym wrażliwym na chlorochinę, a drugim opornym na wspomniany lek. Ekstrakt pentanowy z gravioli wykazał nie tylko wysoką aktywność przeciwmalaryczną, ale także korzystny stosunek aktywności przeciwmalarycznej do cytotoksycznej (większy niż 10); efekty cytotoksyczne były największe w przypadku ekstraktu etanolowego, ekstrakt wodny był w dużej mierze nieskuteczny (15).

Toksyczność składników gravioli

W celu oceny toksyczności ekstraktów z gravioli wykonano różne badania i testy cytotoksyczności. Warto wzmianki są liczne historyczne komentarze na ten temat. W 2009 roku w Internecie pojawiła się informacja, że związki z owoców mają zabijać komórki raka jelita, co spowodowało falę zainteresowania rośliną, jej owocami i liśćmi oraz wzmożony popyt. Wcześniej, bo w 1999 roku, doniesiono, że spożycie herbat i owoców niektórych roślin tropikalnych, w tym gravioli, wiązało się z atypowym parkinsonizmem, co

doprowadziło do spekulacji, że graviola może zawierać neurotoksyny (16). Badanie przeprowadzone na wyspie Gwadelupa ujawniło związek między spożyciem AGE a endemicznością chorób neurodegeneracyjnych (17), sugerując, że AGE są neurotoksynami środowiskowymi odpowiedzialnymi za te zaburzenia. Badanie skoncentrowało się na jednym ze związków AGE, a mianowicie na annonacynie jako czynnika wywołującym neuropatologię związaną z białkiem tau.

Jednak w 2010 roku osiągnięto konsensus, stwierdzając, że spożycie gatunków *Annonaceae* nie było bezpośrednio związane z występowaniem atypowego parkinsonizmu. ANSES (Francuska Agencja Bezpieczeństwa Żywności) wydała oświadczenie, w którym stwierdziła, że na podstawie dostępnych danych nie jest możliwe powiązanie przypadków atypowego zespołu Parkinsona zidentyfikowanych na Gwadelupie ze spożyciem gatunków roślin z rodziny flaszowcowatych (*Annonaceae*).

Wykorzystując neurony dopaminergiczne śródmózgowia, komórki neuronalne szczura, oceniono neurotoksyczność 7 acetogenin i wykazano, że acetogenina (annonacyna) oraz alkaloid (retikulina) z *A. muricata* są neurotoksyczne (18). Annonacyna jest tysiąc razy bardziej toksyczna dla komórek neuronalnych niż retikulina.

Badania nad wykorzystaniem składników gravioli muszą obejmować rygorystyczne testy bezpieczeństwa, ponieważ zawartość potencjalnych toksyn może się różnić w zależności od części rośliny, metody ekstrakcji, miejsca uprawy rośliny, a nawet czasu zbioru.

Naturalne produkty występujące w roślinach leczniczych są obiecujące w leczeniu raka. Graviola jest nie tylko tropikalną rośliną ważną dla przemysłu spożywczego i medycyny tradycyjnej, ale jest również bogata w fitochemikalia o szerokim spektrum aktywności biologicznych, w tym o właściwościach przeciwnowotworowych. Acetogeniny i inne związki pochodzące z *A. muricata* mogłyby być testowane w monoterapii lub w połączeniu ze standardowymi metodami leczenia raka u pacjentów z chorobą nowotworową. Najskuteczniejsze związki bioaktywne mogą posłużyć do projektowania i syntezy pochodnych, które mogą być jeszcze skuteczniejsze w badaniach przedklinicznych i klinicznych.

Skład fitochemiczny i właściwości przeciwnowotworowe różnią się w zależności od geograficznego źródła *A. muricata*. Trudno jest uzyskać spójne wyniki w badaniach *in vivo*, ponieważ przetwarzanie i formułacja mogą różnić się w aktywności biologicznej. Istnieje potrzeba systematycznych badań w celu identyfikacji frakcji biochemicznych, a także fizjologicznych efektów wszystkich wyizolowanych składników poprzez szczegółowe badanie mechanizmów.

Co ważniejsze, dla większego bezpieczeństwa wymagane jest udokumentowanie profilu toksykologicznego (19). Kolejnym obszarem, na którym należy się intensywnie skupić, są badania kliniczne dotyczące potencjału leczniczego *A. muricata*.

Graviola w suplementach diety

W sklepach zielarskich, a także w sprzedaży przez Internet można kupić produkty o statusie suplementów diety. Przykłady: a) ekstrakt z liści gravioli (*Annona muricata*, 6:1), opakowanie zawiera 90 kapsułek po 350 mg, bez substancji uzupełniających, b) liść gravioli (*Annona muricata*) 530 mg oraz otręby ryżowe, mieszanka ekstraktów z ryżu, krzemionka, c) 600 mg ekstraktu (*Annona muricata*), opakowanie zawiera 60 kapsułek, 1 dziennie, d) graviola (*Annona muricata*) (liść), w opakowaniu 100 kapsułek po 500 mg oraz stearynian magnezu i krzemionka, w porcji dziennej 2 kapsułki (1000 mg).

Interesujące jest wykorzystanie liposomów, które poprawiają wchłanianie składników ekstraktu z liści (20). W liposomach został zamknięty ekstrakt metanolowy; tak przygotowane liposomy scharakteryzowano w testach *in vitro*, a zoptymalizowaną formułę poddano dalszej ocenie w modelu zwierzęcym.

Badanie przeciwnowotworowe *in vivo* wykazało skuteczność preparatu w leczeniu raka wątroby.

Podsumowanie

W medycynie tradycyjnej *A. muricata* jest często stosowana w leczeniu schorzeń, takich jak: nowotwory, nadciśnienie, stany zapalne, cukrzyca, a także chorób układu oddechowego i skóry, zakażeń bakteryjnych i pasożytniczych. Najpopularniejszymi preparatami są wywary z kory, korzeni, nasion lub liści. Chociaż dowody kliniczne są skąpe, badania *in vitro* i *in vivo* potwierdzają skuteczność większości tradycyjnych zastosowań.

Istniejące na rynku preparaty z roślin *Annona*, jak graviola, są interesujące jako uzupełnienie diety w substancje roślinne, o ile są standaryzowane na zawartość związków bioaktywnych (acetogeniny annonaceowe, flawonoidy). Czyste acetogeniny nie rozpuszczają się w wodzie, a więc napary, herbaty i inne roztwory wodne praktycznie ich nie zawierają, również w owocach stężenie acetogenin jest znikome. Praktycznie tylko ekstrakty (etanolowe) z liści, i do tego w odpowiednim stężeniu i dawkowaniu, dają nadzieję na dietetyczne wsparcie terapii i pozytywne efekty w walce z nowotworami.

Piśmiennictwo

- Doyle JA, Le Thomas A. Phylogeny and Geographic History of Annonaceae. *Géographie physique et Quaternaire* 1997; 51(3):353-61.
- Liaw CC, Wu TY, Chang FR i wsp. Historic perspectives on Annonaceous acetogenins from the chemical bench to pre-clinical trials. *Planta Med* 2010; 76(13):1390-404.
- Rady I, Bloch MB, Chamcheu RN i wsp. Anticancer properties of Graviola (*Annona muricata*): A comprehensive Mechanistic review. *Oxid Med Cell Longev* 2018; 2018:1826170.
- McLaughlin JL. Paw paw and cancer: Annonaceous acetogenins from discovery to commercial products. *J Natural Products* 2008; 71(7):1311-21.
- Machado ART, Lage GA, da Silva Medeiros F i wsp. Total , -unsaturated- lactone acetogenins in *Annona muricata* by proton NMR spectroscopy. *Appl Magn Reson* 2015; 46(2):153-60.
- Al Kazman BSM, Harnett JE, Hanrahan JR. Identification of Annonaceous acetogenins and Alkaloids from the Leaves, Pulp, and Seeds of *Annona atemoya*. *Int J Mol Sci* 2023; 24(3):2294.
- Asare GA, Afriyie D, Ngala RA i wsp. Antiproliferative activity of aqueous leaf extract of *Annona muricata* L. on the prostate, BPH-1 cells, and some target genes. *Integr Canc Therapies* 2014; 14(1):65-74.
- Yang C, Gundala SR, Mulkavilli R i wsp. Synergistic interactions among flavonoids and acetogenins in Graviola (*Annona muricata*) leaves confer protection against prostate cancer. *Carcinogenesis* 2015; 36(6):656-65.
- Syed Najmuddin SUF, Romli MF, Hamid M i wsp. Anti-cancer effect of *Annona muricata* Linn leaves crude extract (AMCE) on breast cancer cell line. *BMC Compl Alternat Med* 2016; 16(1):311.
- George VC, Kumar DRN, Suresh PK, Kumar RA. Antioxidant, DNA protective efficacy and HPLC analysis of *Annona muricata* (soursop) extracts. *J Food Sci Technol* 2015; 52(4):2328-35.
- Florence NT, Benoit MZ, Jonas K i wsp. Antidiabetic and antioxidant effects of *Annona muricata* (Annonaceae), aqueous extract on streptozotocin-induced diabetic rats. *J Ethnopharm* 2014; 151(2):784-90.
- Adewole S, Ojewole J. Protective effects of *Annona muricata* Linn. (Annonaceae) leaf aqueous extract on serum lipid profiles and oxidative stress in hepatocytes of streptozotocin-treated diabetic rats. *Afr J Tradit, Compl Altern Med* 2010; 6(1).
- Osorio E, Arango GJ, Jiménez N i wsp. Antiprotozoal and cytotoxic activities *in vitro* of Colombian Annonaceae. *J Ethnopharmacol* 2007; 111(3):630-5.
- Mithun Pai BH, Rajesh G, Shenoy R i wsp. Anti-microbial efficacy of soursop leaf extract (*Annona muricata*) on oral pathogens: an *in-vitro* study. *J Clin Diagn Res* 2016; 10(11):ZC01-04.
- Ménan H, Banzouzi JT, Hocquette A i wsp. Antiplasmodial activity and cytotoxicity of plants used in West African traditional medicine for the treatment of malaria. *J Ethnopharmacol* 2006; 105(1-2):131-6.
- Gavamukulya Y, Wamunyokoli F, El-Shemy HA. *Annona muricata*: is the natural therapy to most disease conditions including cancer growing in our backyard? A systematic review of its research history and future prospects. *Asian Pacific Jour Tropical Medicine* 2017; 10(9):835-48.

17. Escobar-Khondiker M, Hollerhage M, Muriel MP i wsp. Annonacin, a natural mitochondrial complex I inhibitor, causes tau pathology in cultured neurons. *J Neuroscience* 2007; 27(29):7827-37.
18. Moghadamtousi S, Fadaeinasab M, Nikzad S i wsp. *Annona muricata* (Annonaceae): a review of its traditional uses, isolated acetogenins and biological activities. *Intern J Molecul Sci* 2015; 16(7):15625-58.
19. Höllerhage M, Rösler T.W, Berjas M i wsp. Neurotoxicity of dietary supplements from Annonaceae species. *Intern J Toxicol* 2015; 34(6):543-50.
20. Bharadwaj R, Bora A, Sharma K. Liposomal delivery of *Annona muricata* leaves extract for the treatment of hepatocellular carcinoma. *Drug Dev Ind Pharm* 2024; 50(11):968-80.

Konflikt interesów

Conflict of interest

Brak konfliktu interesów

None

otrzymano/received: 09.04.2025

zaakceptowano/accepted: 30.04.2025

Adres/address:

*dr hab. n. farm. Katarzyna Paradowska

Zakład Chemii Organicznej i Fizycznej

Wydział Farmaceutyczny

Warszawski Uniwersytet Medyczny

ul. Banacha 1, 02-097 Warszawa

e-mail: katarzyna.paradowska@wum.edu.pl