


Compuestos de alto valor biológico en jaca (*Artocarpus heterophyllus* Lam.): Postulados de sus posibles mecanismos anticancerígenos.

High-value biological compounds in jackfruit (*Artocarpus heterophyllus* Lam.): Postulates of their anticancer possible mechanisms.

Barros-Castillo, J.C.¹ , Calderón-Santoyo, M.¹ , Rivera-Aguilar, J.O.² ,
Ragazzo-Sánchez, J.A.^{1*} 

¹ Laboratorio Integral de Investigación en Alimentos, Tecnológico Nacional de México/ Instituto Tecnológico de Tepic, Av. Tecnológico #2595, Col. Lagos del Country, Tepic, Nayarit, C.P. 63175, México.

² Universidad Académica de Salud Integral, Universidad Autónoma de Nayarit, Ciudad de la Cultura Amado Nervo s/n, C.P. 63190, Tepic, Nayarit, México.



Please cite this article as/Como citar este artículo:

Barros-Castillo, J.C., Calderón-Santoyo, M., Rivera-Aguilar, J. O., Ragazzo-Sánchez, J. A. (2023). High-value biological compounds in jackfruit (*Artocarpus heterophyllus* Lam.): Postulates of their anticancer possible mechanisms. *Revista Bio Ciencias*, 10 e1403.

<https://doi.org/10.15741/revbio.10.e1403>

RESUMEN

La jaca contiene compuestos de alto valor biológico con importante actividad biológica en la inhibición de la carcinogénesis. Este estudio tuvo como objetivo identificar los metabolitos en una fracción metanólica de un extracto de jaca; la cual fue reportada con actividad antimutagénica y antiproliferativa, pero no caracterizada. La identificación de los compuestos y los informes de su actividad anticancerígena documentada, permitieron establecer postulados sobre sus posibles mecanismos de inhibición del proceso de carcinogénesis. El perfil incluye 21 compuestos, entre ellos, apigenina, artocarpina, cudraflavona C, moracina C y β -caroteno son los metabolitos con importante actividad biológica contra las células cancerosas en las diferentes fases de la carcinogénesis.

PALABRAS CLAVE: Jaca, metabolitos anticancerígenos, actividad biológica, proceso de carcinogénesis, apoptosis.

Article Info/Información del artículo

Received/Recibido: August 25th 2022.

Accepted/Aceptado: January 24th 2023.

Available on line/Publicado: January 31th 2023.

*Corresponding Author:

Juan Arturo Ragazzo-Sánchez. Laboratorio Integral de Investigación en Alimentos, Tecnológico Nacional de México/ Instituto Tecnológico de Tepic, Av. Tecnológico #2595, Col. Lagos del Country, Tepic, Nayarit, C.P. 63175, México. Teléfono (311) 211 94 00.

E-mail: jragazzo@ititepic.edu.mx

ABSTRACT

Jackfruit contains high-value biological compounds with important biological activity in the inhibition of carcinogenesis. This study aimed to identify the metabolites in a methanolic fraction of an extract of jackfruit; which was reported with antimutagenic and antiproliferative activity but not characterized. Identification of compounds and reports of their documented anticancer activity permitted the establishment of postulates about their possible inhibition mechanisms of the carcinogenesis process. The profile includes 21 compounds, among them apigenin, artocarpin, cudraflavone C, moracin C, and β -carotene are the metabolites with important biological activity against cancer cells in the different phases of carcinogenesis.

KEY WORDS: Jackfruit, anticancer metabolites, biological activity, carcinogenesis process, apoptosis.

Introducción

La jaca (*Artocarpus heterophyllus* Lam.) es un fruto enorme, en su interior contiene grandes bulbos comestibles, los cuales se caracterizan por ser carnosos, amarillos y fibrosos (Zhang *et al.*, 2018). De acuerdo con Ruiz-Montañez *et al.* (2015) la jaca contiene una cantidad significativa de metabolitos secundarios los cuales son clasificados como compuestos de alto valor biológico (HVBC). Estos HVBCs presentan propiedades antioxidantes, antimutagénicas, y antiproliferativas. Los autores reportaron que los compuestos presentes en la fracción metanólica del extracto de jaca muestran una mayor respuesta de inhibición durante el desarrollo de la carcinogénesis (Ruiz-Montañez *et al.*, 2015). Sin embargo, la identificación de los compuestos que posean estas actividades biológicas no ha sido reportada. El proceso de carcinogénesis se puede dividir en al menos tres etapas: iniciación, promoción y progresión. Esta última es exclusiva de la transformación maligna e implica la capacidad de invadir tejidos cercanos o distantes. Para el proceso metastásico (proliferación del cáncer a otros tejidos) se requieren una serie de mecanismos, como la angiogénesis (creación de nuevos vasos sanguíneos para alimentar el cáncer), degradación de la matriz, migración celular y evasión de la respuesta inmune del huésped, así como la colonización metastásica. Esta última se considera la fase más grave en la progresión del cáncer ya que las células cancerosas han invadido otros tejidos corporales (Witsch *et al.*, 2010). Actualmente, gran parte de la investigación sobre el cáncer se ha desarrollado en ensayos *in vitro* y se ha dilucidado la explicación de los mecanismos de acción de los metabolitos en diferentes vías biológicas. En este sentido, es importante conocer de forma factible las múltiples vías posibles por las que los metabolitos anticancerígenos de la jaca pueden actuar contra las células cancerosas. Los postulados basados en estudios de cáncer podrían ser una forma comprensible de explicar los beneficios de estos compuestos. Así, centrándose en la importancia de conocer la identidad de los compuestos responsables de los efectos contra las células cancerosas, el objetivo de este estudio

fue identificar los fitocompuestos presentes en el extracto del fruto de jaca y desarrollar postulados sobre los mecanismos de inhibición de la carcinogénesis reportados en la investigación del cáncer.

Material y Métodos

Materia prima y productos químicos

Los frutos de jaca fueron proporcionados por Frutos Tropicales de la Bahía, S.P.R. de R.L. en Compostela, Nayarit, México, en estado de madurez fisiológica. Los frutos se mantuvieron a temperatura ambiente (28 ± 3 °C, 70-75 % HR) durante 5-6 días hasta su madurez. Los químicos *n*-hexano (65 % de pureza), metanol (99.80 % de pureza) y ácido acético glacial (99.7 % de pureza) fueron comprados a Jalmek (San Nicolás de los Garza, Nuevo León, México). El acetonitrilo de grado HPLC se obtuvo de TEVIA (Fairfield, Ohio, EUA). Los estándares auténticos de la Tabla 1 se adquirieron de Sigma-Aldrich (St. Louis, MO, EUA) y BioCrick (Chengdu, China).

Extracción asistida por ultrasonido de HVBC

Una muestra de 50 g de pulpa de jaca liofilizada a -50 °C y 0.12 mbar (Labconco FreeZone Freeze-Dry, modelo 4.5, Kansas, MO, EUA) se mezcló con *n*-hexano en una proporción de 1:10 (g de muestra:mL de disolvente). La mezcla se colocó en un baño ultrasónico (CD-4820, Guangdong, China) durante 30 min a 42 kHz. Posteriormente, la mezcla se filtró y se concentró en un rotavapor (IKA, RV10, EUA) a presión reducida (-90 kPa) a 200 rpm y 40 °C, hasta obtener un extracto libre de disolvente. La partición del extracto se realizó disolviéndolo en una mezcla de metanol-hexano (2:3 v/v). Las fases inmiscibles se separaron en un embudo de decantación durante 3 h a 4 °C. La partición metanólica se concentró a presión reducida y luego se secó con una corriente suave de N₂ a 500 mg, y finalmente se almacenó en un vial ámbar a -20 °C hasta su análisis.(Ruiz-Montañez *et al.*, 2015).

Análisis HPLC-MS de HVBC

La identificación de HVBC se realizó mediante cromatografía líquida de alta resolución acoplada a espectrometría de masas con un sistema 1260 Infinity HPLC (Agilent, Santa Clara, EUA) equipado con una bomba cuaternaria acoplada a un detector de masas cuadrupolo 6120 (Agilent, Santa Clara, EUA). Para la separación se empleó una columna Poroshell 120 EC-C18 (2,7 μm, 4.6 × 50 mm) termostaticada a 25 °C. Una muestra de 5 mg se diluyó en 5 mL de metanol y se filtró, se inyectaron 5 μL y se eluyeron a un caudal de 0.1 mL/min. Se utilizó como fase móvil una solución de acetonitrilo (disolvente A) y agua acidificada con ácido acético glacial al 0.2 % (disolvente B) en un gradiente de 90/10 (vA/vB). Los espectros de masas se obtuvieron con N₂ como gas nebulizador a presión (2 psi), el caudal de gas seco fue de 9 L/min y la temperatura de solvatación de 300 °C. El voltaje del capilar se ajustó a 3000 V en modo de escaneo negativo. Para la identificación, se realizó la inyección de estándares auténticos en las mismas condiciones cromatográficas, para la identificación tentativa se comparó la masa molecular adquirida con reportes en la bibliografía; así también se realizó una comparación de los espectros de masas obtenidos con las bases de datos NIST y de espectros de masas de MassBank. Las muestras se analizaron por triplicado.

Resultados y Discusión

Identificación de HVBC en el extracto metanólico de jaca

Se identificaron los HVBC en la fracción metanólica del extracto de jaca y se eligieron aquellos metabolitos reportados con actividad anticancerígena para desarrollar postulados sobre sus posibles mecanismos de acción contra las células cancerosas. Se identificaron diferentes compuestos, como cudraflavona C, artocarpina, apigenina, moracina C y β -caroteno (Tabla 1).

Tabla 1. Datos cromatográficos y espectrales de los compuestos presentes en el extracto metanólico de jaca

Compuestos	Masa molecular (m/z)	Tiempo de retención (min)
Ácidos Orgánicos		
Ácido quínico ^a	192.06	4.243
Ácido málico ^a	134.02	4.645
Ácido cítrico ^a	192.02	5.536
Ácidos Fenólicos		
Éster metílico del ácido 2,4-dihidroxibenzoico ^c	168.14	1.071
Ácido clorogénico ^a	354.31	1.083
Ácido cafeico ^a	180.16	4.661
Ácido gálico ^a	171.00	5.096
Flavonoides		
Cianomaclurina	288.25	0.825
Albanina ^c	354.35	2.021
Cudraflavona C ^{b,c,d}	422.47	5.042
Artoheterofilina B	504.06	5.069
Brosimona I	420.61	5.070
Norartocarpina	422.47	5.101
Artocarpina ^{a,b,c,e}	436.50	5.143
Gemicalcona	516.54	5.186
Moracalcona A	340.11	5.252
Apigenina ^{a,b,c}	270.00	5.290
Moracina C ^{a,b,c}	308.33	5.520
Catequina ^a	290.07	6.120
Carotenoides		
β -caroteno ^{a,f}	536.00	6.440
Crocetina ^a	328.40	9.509

^aCompuestos identificados usando estándares auténticos. Otros compuestos fueron tentativamente identificados en función de sus espectros de masas, datos de literatura y por comparación de los espectros de masas obtenidos con los de las bases de datos NIST y MassBank (<https://massbank.eu/MassBank/Search>).

Compuestos reportados previamente en jaca: ^bFang *et al.* (2008), ^cZheng *et al.* (2014), ^dYao *et al.* (2016), ^eSun *et al.* (2017), and ^fRanasinghe *et al.* (2019).

Postulados de los mecanismos de inhibición de la carcinogénesis por HVBC presentes en el extracto de jaca

De acuerdo con los HVBC identificados y los estudios reportados sobre los mecanismos de inhibición en diferentes fases del proceso del cáncer, se proponen los siguientes postulados.

Apigenina posee propiedades antimutagénicas y antiproliferativas contra células de cáncer

La apigenina es un flavonoide dietético presente en varias plantas. Se han atribuido a este compuesto importantes actividades antiinflamatorias, antioxidantes, antibacterianas y antivirales. Actualmente, la apigenina ha sido ampliamente investigada por su actividad anticancerígena y su baja toxicidad. Estudios *in vitro* e *in vivo* han demostrado su capacidad para suprimir cánceres humanos al desencadenar la apoptosis y la autofagia. Los mecanismos implican la detención del ciclo celular, la supresión de la migración e invasión celular y la promoción de una respuesta inmunitaria (Yan *et al.*, 2017). En este sentido, Shukla *et al.* (2014) informaron que el tratamiento con apigenina de las líneas celulares de cáncer de próstata humano PC-3 y DU145 resistentes a los andrógenos resultó en apoptosis y redujo la viabilidad celular causada por una disminución en Bcl-2 y Bcl-xL. Además, se observó un aumento en la concentración de proteína Bax, acompañado de una supresión dependiente de la dosis de las proteínas XIAP, c-IAP1, c-IAP2 y survivina.

En cuanto a la autofagia, los estudios realizados por Tong *et al.* (2012) informaron que la autofagia desencadenada por apigenina induce la activación de la proteína quinasa activada por AMPK y la vía mTOR en queratinocitos humanos. En esta circunstancia, la autofagia juega un papel citoprotector en la citotoxicidad inducida por apigenina en las células cancerosas.

Otras respuestas inmunes han sido reportadas, estudios con células de carcinoma mamario humano y de ratón desarrollados por Coombs *et al.* (2016) demostraron que la apigenina podría dirigirse a STAT1, provocando la inhibición de la expresión de PD-L1 inducida por IFN- γ . Mientras tanto, el tratamiento con apigenina indujo la proliferación de células T Jurkat que expresan PD1 y la síntesis de interleucina-2 cuando se co-cultivaron con células MDA-MB-468. Según un estudio previo realizado por Kuo *et al.* (1992) la apigenina es capaz de revertir mutaciones en cepas de *Salmonella* T98 y células de ovario de hámster. Esto se debe a una posible inducción de un sistema de defensa celular, a través de enzimas metabolizadoras como la glutatión-S-transferasa (GST) o enzimas reparadoras de escisión. Babcook y Gupta (2012) sugieren que la apigenina actúa para regular a la baja el factor de crecimiento similar a la insulina 1 (IGF-1R), que es el receptor predominante en la mitogénesis, la transformación y la protección contra la apoptosis. En cambio, la apigenina permite que IGF-1R forme un complejo proteico con IGFBP-3, que regula la proliferación celular a través de la inhibición competitiva (Burger *et al.*, 2005) (Figura 1a).

Artocarpina es capaz de generar citotoxicidad en células cancerosas

Tsai *et al.* (2017) informaron que la artocarpina tiene un efecto citotóxico en las células cancerosas al inducir la producción de especies reactivas de oxígeno. Principalmente se forma peróxido de hidrógeno (H₂O₂) durante la generación del radical anión superóxido (O₂⁻), que permite

la formación del radical OH. Zhou *et al.* (2006) informaron que el H₂O₂ induce la apoptosis en células de cáncer de mama MCF-7 mediada por la fosforilación de las proteínas MARK, ERK, p28 y JNK. El H₂O₂ promueve la expresión de la proteína MKP-1. MKP-1 es una proteína de respuesta temprana al estrés que inhibe la activación de la apoptosis por las vías p38 y JNK. Además, permiten la activación de la proteína P53, siendo la principal responsable de desencadenar la apoptosis a través de la vía de las caspasas (Figura 1b). En otro estudio, el mecanismo de inhibición de HDGF (una proteína nuclear con actividad mitogénica) fue determinado por pequeños ARN de interferencia (Shik *et al.*, 2013). Estos autores proponen que el aumento de ROS contribuye a la apoptosis al mejorar la activación de p53 y la expresión de PUMA.

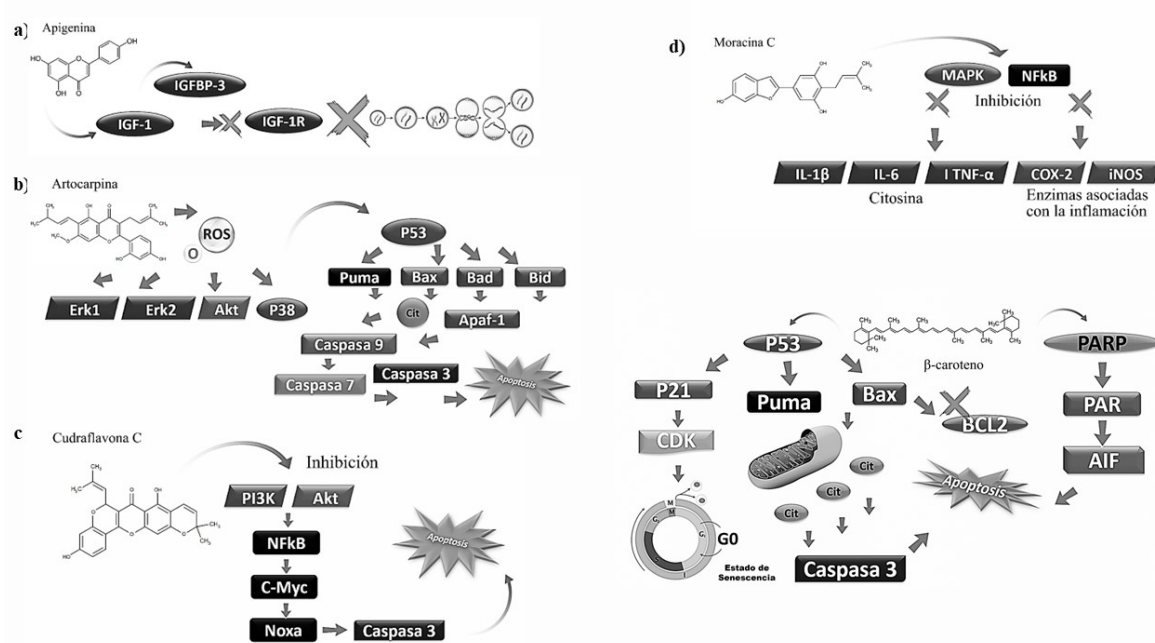


Figura 1. Posibles mecanismos de acción para la inhibición de la carcinogénesis de a) apigenina, b) artocarpina, c) cudraflavona C, d) moracina C y e) β-caroteno.

Cudraflavone C induce selectivamente la apoptosis en células cancerosas al inhibir la vía PI3K-AKT

Soo *et al.* (2017) encontraron que la cudraflavona C podría inhibir la vía PI3K-AKT. Esta vía modula la regulación de la supervivencia celular, la progresión del ciclo celular y el crecimiento celular. La activación anormal de la vía PI3K provoca la alteración de los mecanismos que controlan el crecimiento y la supervivencia celular. Este comportamiento favorece el crecimiento competitivo, la capacidad metastásica y, a menudo, una mayor resistencia a los tratamientos farmacológicos (Carnero *et al.*, 2008). Además, la cudraflavona C podría causar apoptosis en la vía PI3K-AKT mediante la activación de NFκB e inducir una cascada de señalización que termina en la caspasa 3 (Figura 1c).

Moracina C contrarresta la actividad inflamatoria en el proceso del cáncer a través de la inhibición de las vías NF- κ B y MAPK

De acuerdo con Yao *et al.* (2016) este flavonoide puede inhibir las vías NF- κ B y MAPK, siendo los dos mecanismos principales para producir citoquinas inflamatorias iniciadas por lipopolisacáridos (LPS), como citoquinas que codifican IL-1 β , IL-6 y TNF- α , así como enzimas asociadas a la inflamación que incluyen COX-2 e iNOS (Figura 1d).

β -caroteno induce la apoptosis a través de p53 y PARP

De acuerdo con Sowmya *et al.* (2017) el β -caroteno actúa principalmente en dos vías reguladoras, tales como; a) a través del gen p53, que activa la transcripción del gen p21. Este gen inhibe las quinasas dependientes de ciclinas en la fase G1, llevando a la célula a un estado de senescencia en G0. P53 también activa la transcripción de los genes BAX y PUMA. Esto permite la liberación de citocromos en las mitocondrias, que a su vez desencadenan una serie de eventos proapoptóticos. Estos eventos, con la activación de la caspasa 3, promueven la apoptosis o muerte celular programada. b) la poli-ADP-ribosa-polimerasa puede inducir la apoptosis mediante la producción de poli-ADP-ribosa, que estimula la liberación del factor inductor de la apoptosis (Figura 1e).

Conclusiones

En este estudio fue posible extraer e identificar 21 compuestos (ácidos orgánicos, fenoles, carotenoides y flavonoides) de la fracción metanólica del extracto de jaca. Cinco compuestos tales como; β -caroteno, moracina C, apigenina, artocarpina y cudraflavona C, pueden ser los responsables de la inhibición del proceso de carcinogénesis. Con base en los compuestos identificados en el extracto de jaca y los reportes de su actividad anticancerígena, fue posible proponer postulados sobre los posibles mecanismos de acción para la inhibición de la carcinogénesis por parte de los HVBC.

Contribución de los autores

Conceptualización del trabajo, JARS; Metodología, JORA, JCBC; Validación experimental, MCS, JARS, JCBC; Análisis de resultados, JORA, JARS, JCBC; Redacción, revisión y edición, JORA, MCS, JARS, JCBC; Adquisición de fondos, JARS.

“Todos los autores de este manuscrito han leído y aceptado la versión publicada del mismo”.

Financiamiento

Esta investigación fue financiada el Tecnológico Nacional de México, proyecto 6811.18-P.

Agradecimientos

El autor agradece al Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACyT, Mexico) por la beca otorgada (número 477234) a José Oscar Rivera Aguilar.

Conflictos de interés

Los autores declaran no tener conflictos de interés.

Referencias

- Babcook, M. A., & Gupta, S. (2012). Apigenin Modulates Insulin-like Growth Factor Axis: Implications for Prevention and Therapy of Prostate Cancer. *Current Drug Targets*. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2010.12.017>. Two-stage
- Burger, A. M., Leyland-Jones, B., Banerjee, K., Spyropoulos, D. D., & Seth, A. K. (2005). Essential roles of IGFBP-3 and IGFBP-rP1 in breast cancer. *European Journal of Cancer*, 41(11), 1515–1527. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2005.04.023>
- Carnero, A., Blanco-Aparicio, C., Renner, O., Link, W., & Leal, J. (2008). The PTEN/PI3K/AKT Signalling Pathway in Cancer, Therapeutic Implications. *Current Cancer Drug Targets*, 8(3), 187–198. <https://doi.org/10.2174/156800908784293659>
- Coombs, M. R. P., Harrison, M. E., & Hoskin, D. W. (2016). Apigenin inhibits the inducible expression of programmed death ligand 1 by human and mouse mammary carcinoma cells. *Cancer Letters*, 380(2), 424–433. <https://doi.org/10.1016/j.canlet.2016.06.023>
- Fang, S. C., Hsu, C. L., & Yen, G. C. (2008). Anti-inflammatory effects of phenolic compounds isolated from the fruits of *Artocarpus heterophyllus*. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 56(12), 4463–4468. <https://doi.org/10.1021/jf800444g>
- Kuo, M. L., Lee, K. C., & Lin, J. K. (1992). Genotoxicities of nitropyrenes and their modulation by apigenin, tannic acid, ellagic acid and indole-3-carbinol in the *Salmonella* and CHO systems. *Mutation Research - Fundamental and Molecular Mechanisms of Mutagenesis*, 270(2), 87–95. [https://doi.org/10.1016/0027-5107\(92\)90119-M](https://doi.org/10.1016/0027-5107(92)90119-M)
- Ranasinghe, R. A. S. N., Maduwanthi, S. D. T., & Marapana, R. A. U. J. (2019). Nutritional and Health Benefits of Jackfruit (*Artocarpus heterophyllus* Lam.): A Review. *International Journal of Food Science*, 2019, 4327183. <https://doi.org/10.1155/2019/4327183>
- Ruiz-Montañez, G., Burgos-Hernández, A., Calderón-Santoyo, M., López-Saiz, C. M., Velázquez-Contreras, C. A., Navarro-Ocaña, A., & Ragazzo-Sánchez, J. A. (2015). Screening antimutagenic and antiproliferative properties of extracts isolated from Jackfruit pulp (*Artocarpus heterophyllus* Lam). *Food Chemistry*, 175, 409–416. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2014.11.122>
- Shik, H., Hong, E., Lee, S., Baek, J., Lee, C., Yim, J., Um, H., & Hwang, S. (2013). Biochemical and Biophysical Research Communications Depletion of hepatoma-derived growth factor-related protein-3 induces apoptotic sensitization of radioresistant A549 cells via reactive oxygen species-dependent p53 activation. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 439(3), 333–339. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2013.08.086>
- Shukla, S., Fu, P., & Gupta, S. (2014). Apigenin induces apoptosis by targeting inhibitor of apoptosis proteins and Ku70-Bax interaction in prostate cancer. *Apoptosis*, 19, 883–894 <https://doi.org/10.1007/s10495-014-0971-6>

- Soo, H. C., Chung, F. F. L., Lim, K. H., Yap, V. A., Bradshaw, T. D., Hii, L. W., Tan, S. H., See, S. J., Tan, Y. F., Leong, C. O., & Mai, C. W. (2017). Cudraflavone C induces tumor-specific apoptosis in colorectal cancer cells through inhibition of the phosphoinositide 3-kinase (PI3K)-AKT pathway. *PLoS ONE*, 12(1), e0170551. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0170551>
- Sowmya Shree, G., Yogendra Prasad, K., Arpitha, H. S., Deepika, U. R., Nawneet Kumar, K., Mondal, P., & Ganesan, P. (2017). β -carotene at physiologically attainable concentration induces apoptosis and down-regulates cell survival and antioxidant markers in human breast cancer (MCF-7) cells. *Molecular and Cellular Biochemistry*, 436(1–2). <https://doi.org/10.1007/s11010-017-3071-4>
- Sun, G., Zheng, Z., Lee, M. H., Xu, Y., Kang, S., Dong, Z., Wang, M., Gu, Z., Li, H., & Chen, W. (2017). Chemoprevention of Colorectal Cancer by Artocarpin, a Dietary Phytochemical from *Artocarpus heterophyllus*. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 65(17), 3474–3480. <https://doi.org/10.1021/acs.jafc.7b00278>
- Tong, X., Smith, K. A., & Pelling, J. C. (2012). Apigenin, a chemopreventive bioflavonoid, induces AMP-activated protein kinase activation in human keratinocytes. *Molecular Carcinogenesis*, 51(3), 268–279. <https://doi.org/10.1002/mc.20793>
- Tsai, M.-H., Liu, J.-F., Chiang, Y.-C., Hu, S. C.-S., Hsu, L.-F., Lin, Y.-C., Lin, Z.-C., Lee, H.-C., Chen, M.-C., Huang, C.-L., & Lee, C.-W. (2017). Artocarpin, an isoprenyl flavonoid, induces p53-dependent or independent apoptosis via ROS-mediated MAPKs and Akt activation in non-small cell lung cancer cells. *Oncotarget*, 8(17), 28342–28358. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.16058>
- Witsch, E., Sela, M., & Yarden, Y. (2010). Roles for Growth Factors in Cancer Progression. *Physiology*, 25(2), 85–101. <https://doi.org/10.1152/physiol.00045.2009>
- Yan, X., Qi, M., Li, P., Zhan, Y., & Shao, H. (2017). Apigenin in cancer therapy: Anti-cancer effects and mechanisms of action. *Cell and Bioscience*, 7, 50. <https://doi.org/10.1186/s13578-017-0179-x>
- Yao, X., Wu, D., Dong, N., Ouyang, P., Pu, J., Hu, Q., Wang, J., Lu, W., & Huang, J. (2016). Moracin C, A phenolic compound isolated from *Artocarpus heterophyllus*, suppresses lipopolysaccharide-activated inflammatory responses in murine raw264.7 macrophages. *International Journal of Molecular Sciences*, 17(8), 1199. <https://doi.org/10.3390/ijms17081199>
- Zhang, Y., Zhang, Y., Xu, F., Li, S., & Tan, L. (2018). Structural characterization of starches from Chinese jackfruit seeds (*Artocarpus heterophyllus* Lam). *Food Hydrocolloids*, 80, 141–148. <https://doi.org/10.1016/j.foodhyd.2018.02.015>
- Zheng, Z. P., Xu, Y., Qin, C., Zhang, S., Gu, X., Lin, Y., Xie, G., Wang, M., & Chen, J. (2014). Characterization of antiproliferative activity constituents from *Artocarpus heterophyllus*. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 62(24), 5519–5527. <https://doi.org/10.1021/jf500159z>
- Zhou, J., Liu, Y., & Wu, G. S. (2006). *The Role of Mitogen-Activated Protein Kinase Phosphatase-1 in Oxidative Damage – Induced Cell Death*. 66 (9), 4888–4895. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-05-4229>