

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية
وزارة التعليم العالي و البحث العلمي

République Algérienne Démocratique et Populaire
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique

جامعة محمد الصديق بن يحيى - جيجل -

Université Mohamed Seddik BenYahia -Jijel-

Faculté des Sciences de la Nature et de la
Vie
Département : Biologie Moléculaire et
Cellulaire

كلية علوم الطبيعة و الحياة
قسم: البيولوجيا الجزيئية و الخلوية



Mémoire de fin d'études

En vue de l'obtention du diplôme : Master Académique en Sciences
Biologiques

Option : Sciences Pharmacologiques

Thème

**Recherche sur l'effet de la propolis et ses constituants sur le
cycle cellulaire et l'apoptose au cours d'un cancer du sein**

Membres de Jury :

Présidente : Dr. Nesrine LARICHE
Examinatrice: Dr. Zineb MEJAHED
Encadrante : Dr. Hadjer BRIHOUM

Présenté par :

Nasrine HESSINI
Hania CHAHBOUB

Année Universitaire 2020-2021

Remerciements

Nous remercions tout d'abord Allah le tout puissant, pour nous avoir donné la force et la patience, la santé et la volonté pour réaliser ce modeste travail.

En second lieu, nous tenons à remercier notre Encadrante Docteur Hadjer Brihoum pour son soutien, son encadrement ses conseils et sa gentillesse.

Nous remercions vivement les membres de jury :

Madame docteur Nesrine LARICHE, pour avoir accepté de présider notre jury de soutenance et madame docteur Zineb MEJAHED, pour avoir accepté d'évaluer notre modeste manuscrit.

Enfin, nos sincères remerciements s'adressent à toute personne qui a contribué de près ou de loin à la réalisation de notre mémoire

Dédicaces

Je dédie ce travail

A mes chers parents : Hayet et Abdel Hakím

A qui je dois tout, et pour qui aucune dédicace ne saurait exprimer mon profond amour, ma gratitude, ni mon infinie reconnaissance pour l'ampleur des sacrifices et des souffrances que vous avez enduré pour pouvoir m'éduquer, votre souci majeur a toujours été la réussite de vos enfants. Vous nous avez appris la patience et la tolérance. Vos prières ont été pour moi un grand soutien moral tout au long de mes études. Que dieu vous accorde longue vie afin que vous puissiez goûter au fruit de votre labeur.

J'espère un jour, être à la hauteur de vos attentes.

A ma très chère et unique sœur Nardjess (joujou)

Qui ma toujours aidé, écouté et encouragé durant toutes les années de mes études et particulièrement au cours de la réalisation de ce mémoire de fin d'étude.

A mes chers petits frères Yahya et Yakoub

Qui m'ont soutenu pendant la réalisation de ce travail, et ont été toujours à mes côtés comme des anges

Enfin, je dédie ce travail à tous ceux et celles, qui de près ou de loin, m'ont aidé et encouragé à l'accomplissement de ce travail.

Nesrine

Dédicaces

A ma maman Naïma et mon papa Nourddine:

Vous resterez la plus importante école de ma vie. Vous avez toujours été là pour moi, et à aucun moment vous n'avez cessé de me couvrir d'amour et d'encouragements dans les différentes étapes de ma vie personnelle et professionnelle. C'est à vous que je dois cette réussite.

*A ma très chère sœur Amel et mon cher frère
Moncef,*

*Qui n'ont cessé d'être pour moi des exemples de persévérance, de courage et de
générosité*

A mon grand père Saïd et Ma grand-mère Djamila

A mon fiancé

A ma chère amie : Roufia.

Hania

Sommaire

Liste des figures

Liste des tableaux

Liste des Abréviations

Introduction	1
Chapitre I : Cancer du sein	
1. Sein : anatomie, histologie, physiologie	3
2. Définition et épidémiologie du cancer du sein.....	5
3. Facteurs du risque.....	5
3.1. Facteurs gynéco-obstétriques	6
3.1.1. Grossesse	6
3.1.2. Allaitement naturel	6
3.1.3. Densité mammaire	6
3.2. Facteurs héréditaires	6
3.2.1. Facteurs génétiques : mutation des gènes BRCA1 et BRCA2	6
3.2.2. Antécédents familiaux	6
3.3. Facteurs hormonaux	7
3.3.1. Hormones endogènes	7
3.3.2. Hormones exogènes	7
4. Physiopathologie et cancérogénèse mammaire.....	8
5. Mécanismes impliqués dans le cancer du sein	10
6. Classification des cancers du sein.....	10
6.1. Classification histologique	11
6.1.1. Carcinome non invasif.....	11
- Carcinome canalaire <i>in situ</i>	11
- Carcinome lobulaire <i>in situ</i>	11
6.1.2. Carcinome invasif	11
6.2. Classification moléculaire.....	12
6.2.1. Luminal A.....	12
6.2.2. Luminal B.....	12
6.2.3. Type HER2	12
6.2.4. Triple négatif.....	12
7. Diagnostic du cancer du sein	12
7.1. Examen clinique	12
7.2. Examen d'imagerie	13
7.2.1. Mammographie	13
7.2.2. Echographie	13
7.2.3. IRM.....	13
7.2.4. Examen anatomopathologique.....	14
7.2.4.1. Cytologie mammaire	14
7.2.4.2. Histologie mammaire	14

8. Traitement du cancer du sein	14
8.1. Chirurgie	14
8.2. Radiothérapie	15
8.3. Chimiothérapie	15
8.4. Thérapies ciblées	15
8.4.1. Hormonothérapie.....	15
8.4.2. Autres thérapies ciblées.....	16
8.5. Traitements naturels et cancer du sein.....	16

Chapitre II : Propolis : origines, composition et activités thérapeutiques

1. Histoire de la propolis	18
2. Définition de la propolis	19
3. Types de la propolis.....	20
4. Propolis algérienne	21
5. Composition chimique de la propolis.....	22
5.1. Principales composées de la propolis	22
5.2. Autres composés de la propolis.....	23
6. Propriétés physicochimiques de la propolis	24
7. Propriétés biologiques et activités thérapeutiques de la propolis et ses constituants bioactif.....	24
7.1. Activité antioxydante.....	25
7.2. Activité immunomodulatrice.....	26
7.3. Activité Anti-inflammatoire.....	26
7.4. Activité anti tumorale.....	26
7.5. Autres activités.....	27

Chapitre III : Effet de la propolis et ses constituants sur le cancer du sein

Introduction	29
I. Cycle cellulaire et apoptose dans le cancer du sein.....	29
1. Cycle cellulaire et apoptose	29
2. Dérèglement de l'équilibre entre la prolifération et l'apoptose dans le cancer du sein.....	33
II.Cycle cellulaire et apoptose comme cible moléculaire dans la thérapie anticancéreuse.....	34
III. Effet de la propolis sur le cycle cellulaire et l'apoptose dans le cancer du sein	35
IV. Effet des constituants de la propolis	40
Conclusion et perspective	62
Références bibliographiques	64

Liste des figures

Figure 1 : Coupe sagittale de la glande mammaire et de la paroi ventro-sagittale du thorax. ...	4
Figure 2 : Cancérogenèse, un processus de trois phases.	9
Figure 3 : Propolis solide	19
Figure 4 : Composition de la propolis	23
Figure 5 : Phases du cycle cellulaire et son régulation par les kinases dépendantes de cycline CDK.....	31
Figure 6 : Deux voies du processus apoptotique : la voie intrinsèque et la voie extrinsèque .	32
Figure 7 : Structures chimiques des constituants bioactifs de la propolis.....	40
Figure 8 : Activité antiproliférative de Kaempférol dans le cancer du sein œstrogène- dépendant traité avec E2 ou TCS.....	57
Figure 9 : Myricétine supprime PAK1 par p21 chez cellules MCF-7 via la signalisation en aval de la β -catenin.	58
Figure 10 : Modèle du mécanisme d'action du cardanol pour induire l'arrêt du cycle cellulaire et l'apoptose dans les cellules cancéreuses BT-474.....	60
Figure 11 : Figure récapitulative présentant l'effet de la propolis et ses constituants bioactifs sur le cycle cellulaire et l'apoptose dans les cellules cancéreuses du sein humaines.....	63

Liste des tableaux

Tableau 1 : Classification des carcinomes mammaires	11
Tableau 2 : Types de propolis les plus répandus: origine des plantes et leurs constituants majeurs	21

Liste des abréviations

AFM :	Atomic Force Microscope
AIF :	Apoptosis Inducing Factor
ANXA7:	Annexine A7
AR:	Androgen Receptor
Bax:	Protéine Bcl2-associated X
Bcl2:	B-cell lymphoma 2
Bcl-xL:	B-cell lymphoma-extra large
BID:	BH3-interacting domain
BRCA1:	Breast Cancer 1 gene
BRCA2:	Breast Cancer 2gene
CAPE:	Caffeic Acid Phenethyl Ester
Caspases:	Cystéine proteases with aspartate specificity
CCI:	Carcinome Canalaire Infiltrant
CDK:	Cycline Dependant Kinase
CI50:	Concentration Inhibitrice Médiane
CLI :	Carcinome Lobulaire Infiltrant
COX:	Cyclooxygenase
DAPI:	Di Aminido Phenyl Indol
DCIS :	Ductal Carcinoma In Situ
DR5	Death Receptor 5
EGF :	Epidermal Growth Factor
ER :	Estrogen Receptor
ERBB2:	Erythroblastic Oncogene B
ERK1/2 :	Extracellular signal-Regulated Kinases1/2
FDA :	Food and Drug Administration
Foxo3a:	Forkhead Box Class O 3a
GH:	Growth Factor
GPx :	Glutathion Peroxydase
GR :	Glutathion Réductase
HDAC :	Histone deacetylase
HER2 :	Human Epidermal Receptor 2
IGF:	Insulin-Like Growth Factor

IL-6:	Interleukin 6
JAK-STAT:	Janus kinase-signal transducers and activators of transcription
JNK:	c-Jun N-terminal Kinase
LCIS :	Lobulaire carcinoma in situ
MAPK:	Mitogen-activated protein kinase
MDA :	Malondialdehyde
MMP:	Matrix MetalloProteinases
mTOR:	Mammalian Target Of Rapamycin
NADPH :	Nicotinamide Adenine Dinucléotide Phosphate Hydrogène
NF-kB:	Nuclear Factor-kappa B
NO:	Nitric Oxide
PI3K/AKT:	Phosphatidylinositides 3-Kinase/protein Kinase B
PNCA :	Proliferating cell nuclear agent
PR :	Progesteron Receptor
ROS :	Reactive Oxygen Species
SERM:	Selective Estrogen Receptor Modifiers
SOD :	Super Oxyde Dismutase
TLR:	Toll-Like Receptor
TNF :	Tumor Necrosis Factor

Introduction

Le cancer est une maladie liée à la prolifération anarchique et incontrôlée de certaines cellules, au sein d'un tissu normal de l'organisme, devenues anormales pouvant former une tumeur maligne et même se propager à travers le corps. La prolifération du cancer provient de sa capacité à éviter la mort cellulaire programmée, appelée apoptose. C'est pourquoi l'induction de l'apoptose dans le cancer a été identifiée comme une cible pour le traitement du cancer (Pfeffer et Singh, 2018).

Cette pathologie, de plus en plus courante, représente un réel problème de santé publique, d'autant que le nombre de cas ne fait qu'augmenter au cours des années et que la population vieillit. Selon l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), le cancer constitue la première cause de mortalité dans le monde entier avec près de 10 millions de décès en 2020 (Ferlay et al., 2020).

Le cancer du sein constitue la deuxième cause de décès par cancer chez les femmes après le cancer du poumon (DeSantis et al., 2019). Il s'agit d'une prolifération incontrôlée des cellules de la glande mammaire en réponse à divers facteurs du risque. C'est une maladie très hétérogène impliquant plusieurs facteurs histologiques et moléculaires (Oualla et al., 2018). En 2020, le cancer du sein représentait le premier cancer le plus courant dans le monde, en termes de nombre de cas recensés, avec 2,26 millions de cas (WHO, 2020).

Les traitements chimiques du cancer du sein restent moins sélectifs envers les cellules tumorales à cause de ses activités cytotoxiques exercés sur les cellules saines, et ses effets indésirables sur la patiente. Pour résoudre ces problèmes, il est indispensable de chercher de nouvelles molécules ayant une action antitumorale efficace et une sélectivité élevée des cellules cancéreuses, ainsi qu'une faible toxicité cellulaire normale, et moindre d'effets indésirables.

De tous temps, la nature a fourni à l'homme des pistes de recherches pour de nouveaux médicaments. En effet, depuis l'Antiquité, de nombreux extraits de plantes ont été utilisés pour soigner nombreuses pathologies. L'intérêt pour les composés naturels s'est considérablement accru pour présenter des effets cytotoxiques, antiprolifératifs et pro-apoptotiques essentiels pour inhiber la croissance des cellules cancéreuses (Sayeed et al., 2017).

Les produits de la ruche tels que : le miel, la gelée royale, le venin et la propolis d'abeille constituent l'une des sources de développement de nouveaux traitements à base de produits naturelles (Bozorgi et al., 2020).

La propolis est une substance résineuse, provenant des feuilles et des coquilles d'arbres, de bourgeons et de pousses de plantes par les abeilles mellifères (*Apis mellifera L.*), connue depuis longtemps pour ses utilisations en médecine traditionnelle envers diverses pathologies. Ces dernières années, la propolis a fait un grand succès dans le domaine de cancérologie comme substance préventive, curative ou adjuvante contre plusieurs types de cancer, notamment le cancer du sein (Doğan et al., 2020). De plus, la propolis est bien acceptée et sans danger pour la consommation humaine et a été approuvée par la FDA des États-Unis (Saarem et al., 2019).

La richesse de la propolis en composés bioactifs, et particulièrement en composés phénoliques lui a conféré de nombreuses activités biologiques, comme l'activité antibactérienne, antiparasitaire, antioxydante et antiproliférative (Pasupuleti et al., 2017).

Le but de ce travail est de faire une recherche bibliographique sur l'effet de la propolis et de ses constituants sur l'apoptose et le cycle cellulaire au cours d'un cancer du sein. Il est divisé en trois parties :

La première traitera de manière générale le sein, de l'anatomie à la physiologie, pour aboutir à la pathologie : le cancer du sein. Nous évoquerons successivement quelques données d'épidémiologie puis les facteurs de risques principalement impliqués dans ce cancer avec les différents types de tumeurs mammaires, les étapes de cancérogénèse mammaire et les mécanismes moléculaires aboutissant à une tumeur du sein, et finalement les outils diagnostiques et les stratégies thérapeutiques utilisés.

La seconde partie traitera la propolis, sa composition, ses différents types, et ses constituants bioactifs qui servent à ses propriétés pharmacologiques.

La troisième partie représente une recherche bibliographique sur l'implication des propriétés antiprolifératives de différents types de propolis et de ses constituants bioactifs dans la thérapie anticancéreuse en cas d'un cancer du sein. Cette partie traitera particulièrement les effets de la propolis et ses constituants sur le cycle cellulaire et l'apoptose de différentes lignées cellulaires cancéreuses du sein.

Le cancer du sein est actuellement la tumeur maligne la plus fréquente et la première cause de mortalité par cancer chez la femme. C'est une maladie complexe et hétérogène. Cette hétérogénéité se retrouve au niveau histologique, phénotypique et moléculaire. Il demeure une maladie mal connue, et les classifications cliniques et histologiques actuelles ne permettent pas de prédire totalement les paramètres pronostiques et prédictifs de réponse aux traitements, ce qui est source de traitements inappropriés (Guedouar et al., 2020).

1. Sein : anatomie, histologie et physiologie

Chez la femme, le sein est une glande exocrine assurant la production du lait après l'accouchement. Situé sur la partie antérieure du thorax, il est de forme conique ou hémisphérique. L'extrémité du sein se termine par un disque cutané pigmenté de taille variable appelé l'aréole, celle-ci entoure un relief cylindrique appelé le mamelon (Colin-Cassin., 2013).

Le sein est composé de différentes structures (Figure 1) :

- La peau, comprenant le mamelon et l'aréole
- La glande mammaire
- La graisse
- Le tissu conjonctif de soutien, contenant les vaisseaux sanguins, les vaisseaux lymphatiques, les nerfs et du collagène.

La glande mammaire est divisée en quinze à vingt lobes, chacun composé de vingt à quarante lobules, eux-mêmes composés d'acini et de canaux intralobulaires, qui se drainent dans les canaux galactophores au niveau du mamelon (Lopez et Olutoye, 2018).

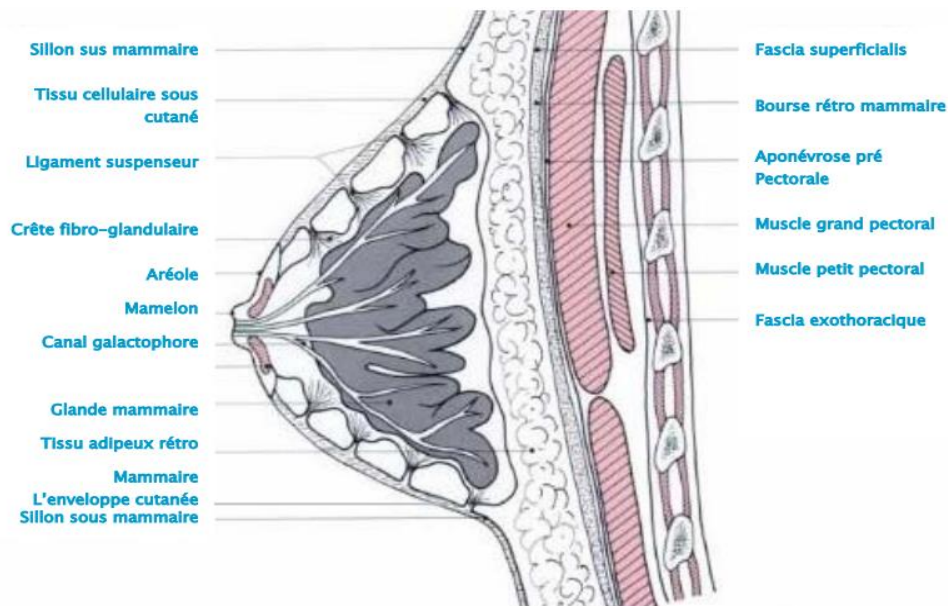


Figure 1 : Coupe sagittale de la glande mammaire et de la paroi ventro-sagittale du thorax (Silbernagl et al., 2001).

La glande mammaire réagit aux changements hormonaux, et commence à se développer au moment de la puberté. Des changements mammaires apparaissent lors des menstruations, de la grossesse, des lactations et de la ménopause en fonction des taux d'œstrogène, de progestérone et de prolactine. Ces changements mammaires, au cours de la vie d'une femme, impliquent des phénomènes de prolifération et de différenciation cellulaire qui peuvent rendre la glande mammaire plus sensible à la cancérogenèse (Ingthorsson et al., 2016).

Le sein est une glande exocrine hormono-sensible ayant pour fonction l'apport nutritionnel au nouveau-né. Son développement et son fonctionnement sont sous la dépendance d'un certain nombre d'hormones, ainsi ses aspects histologique et morphologique changent selon les fluctuations de ces stimuli hormonaux. Le système endocrinien joue un rôle majeur dans le développement de la glande mammaire. Les hormones ovariens : œstrogène et progestérone jouent un rôle clé dans le développement de la glande mammaire d'un sein normal (Berryhill et al., 2016). En plus des ces hormones ovariennes, les hormones hypophysaires comme l'hormone de croissance GH et la prolactine, jouent également un rôle majeur en influençant la croissance de la glande mammaire et dans le processus de lactation (Macias et Hinck, 2012).

L'étude de la physiologie mammaire permet de comprendre l'étiopathogénie hormonale en cause dans le cancer du sein (Lopez et Olutoye, 2018).

2. Définition et épidémiologie du cancer du sein

La notion de « cancer du sein » désigne tout un ensemble de prolifération néoplasique de la glande mammaire, qui diffère tant du point de vue histologique qu'en ce qui concerne leur comportement évolutif. Le terme de cancer du sein ne désigne que les tumeurs malignes potentiellement agressives du sein, tandis que, le terme de « tumeur du sein » désigne à la fois les tumeurs maligne et les tumeurs bénignes. La majorité du cancer prennent naissance dans les canaux galactophoriques, si la prolifération des cellules cancéreuses reste dans les canaux on parle de « cancer *in situ* » ou « intracanalair ». En revanche, si les cellules sortent de la paroi des canaux, on parle de « cancer infiltrant » (Provenzano et al., 2018).

Comme pour l'ensemble des cancers, en l'absence de traitement, les cellules cancéreuses prolifèrent, et vont se disséminer tout d'abord dans les vaisseaux lymphatiques de la région sous le bras et au-dessous de la clavicule, puis dans d'autres organes (foie, poumons) les répercussions sont alors plus dramatiques (Santen et al., 2017).

Le cancer du sein chez la femme a désormais dépassé le cancer du poumon en tant que principale cause d'incidence mondiale du cancer en 2020, avec environ 2,3 millions de nouveaux cas (11,7%), suivis des cancers du poumon (11,4%), colorectal (10,0%), de la prostate (7,3%) et de l'estomac (5,6%) (Ferlay et al., 2020).

C'est la cinquième cause de mortalité par cancer dans le monde, avec 685 000 décès. Chez les femmes, le cancer du sein représente 1 cas de cancer sur 4 et 1 décès par cancer sur 6, se classant au premier rang pour l'incidence dans la grande majorité des pays (Sung et al., 2021).

En Algérie, le cancer du sein est le premier cancer chez la femme en matière d'incidence. Le cancer du sein occupait de 1986 à 1993, la troisième place parmi les cancers qui atteignent le plus la femme. De 1994 à 2008, il est devenu le cancer le plus fréquent chez la femme (Boudina et Chouya, 2019). De ce fait, il présente une urgence d'intervention et de prise en charge, car il est généralement diagnostiqué à un stade tardif avec un taux de survie bas (Henouda et al., 2015).

3. Facteurs du risque

Un facteur de risque peut être un élément favorisant l'apparition de la pathologie dans l'historique du patient. De nombreux facteurs sont connus pour augmenter le risque du cancer du sein (Liu et al., 2015).

3.1. Facteurs gynéco-obstétriques

3.1.1. Grossesse

Le fait de ne pas avoir d'enfants ou bien d'en avoir mais à un âge tardif, a été associé à un risque accru de cancer du sein, tandis que le fait d'avoir un premier enfant à un âge jeune et en avoir plusieurs, a été associé à une diminution de ce risque. Ceci semble être dû aux facteurs hormonaux (DeSantis et al., 2016).

3.1.2. Allaitement maternel

L'allaitement maternel a été associé à une réduction du risque de développer un cancer du sein. Une étude sur 30 pays montre que le risque de cancer du sein, a été réduit de 4% pour chaque année d'allaitement. L'explication qui a été donnée est que l'allaitement maternel réduit le nombre de cycles menstruels pendant la vie de la femme (Britt et al., 2014).

3.1.3. Densité mammaire

Les variations du pourcentage de la densité mammographique (PMD) reflètent les variations des quantités de collagène, et du nombre de cellules épithéliales et non épithéliales dans le sein. Une densité élevée est associée à un risque nettement accru de cancer du sein invasif (Boyd et al., 2012).

3.2. Facteurs héréditaires

Les facteurs génétiques susceptibles de développer un cancer mammaire, sont liés soit à des altérations génétiques aux niveaux des gènes responsables au contrôle des processus cellulaires, autrement dites des mutations génétiques, soit liés à des antécédents familiaux.

3.2.1. Facteurs génétiques : mutations des gènes BRCA1 et BRCA2

Bien que plusieurs facteurs génétiques contribuent à l'incidence du cancer du sein, environ 40 % des cas de cancer du sein héréditaire sont dus à des mutations du gènes BRCA1 et du BRCA2 hérités de façon autosomique dominante (Cobain et al., 2016).

Les résultats d'une étude montrent que 55 % à 65 % des porteurs de mutation BRCA1 et 45 % des porteurs de la mutation BRCA2 développent un cancer du sein avant l'âge de 70 ans (Godet et Gilkes, 2017).

3.2.2. Antécédents familiaux

Les antécédents familiaux de cancer du sein sont l'un des principaux facteurs de risque, qui a été mentionné dans diverses études (Bhadoria et al., 2013 ; Thakur et al., 2017). Les chercheurs ont signalé que les femmes ayant des antécédents familiaux de cancer du sein qui sont négatifs en termes de mutations BRCA, sont environ 11 fois plus susceptibles de

développer un cancer du sein (Metcalf et al., 2009). L'histoire de l'apparition précoce du cancer du sein chez les parents immédiats, est un facteur de risque de survenue de cancer du sein chez les porteuses BRCA1 et BRCA2 (Narod et al., 2014) .

3.3. Facteurs hormonaux

3.3.1. Hormones endogènes

La plupart des théories sont centrées sur l'action proliférative des hormones féminines sur les cellules épithéliales mammaires. Il a également été découvert que les hormones influencent les populations de cellules souches présentes dans le sein. Par ailleurs, une augmentation de ces cellules souches favorise le développement du cancer du sein (Finlay-Schultz et al., 2015).

Les œstrogènes sont des hormones endogènes responsables de la régulation de la reproduction. Elles font partie des facteurs de risque les plus importants du cancer du sein considéré comme cancer hormono-dépendant. Elles produisent un effet mutagène d'une façon :

- Indirect en stimulant la prolifération des cellules épithéliales mammaires, ils favorisent les erreurs de réplifications au cours des mitoses, et augmentent ainsi la probabilité d'émergence des clones cellulaires anormaux.
- Direct : ils produiraient des métabolites génotoxiques capables de se fixer sur l'ADN et de perturber le fonctionnement cellulaire, cependant cette fonction reste débattue.

D'autres hormones, comme la progestérone, sont également impliquée dans le contrôle de la reproduction, du système cardio-vasculaire et du système nerveux (Schumacher et al., 2008). La progestérone est aussi capable de stimuler la prolifération cellulaire et l'activation des cellules progénitrices (Briskin, 2013).

3.3.2. Les hormones exogènes

Le risque de développer un cancer du sein peut également être lié à l'utilisation des traitements hormonaux substitutifs, qui combinent les œstrogènes et la progestérone. L'augmentation de ce risque est associé à une utilisation plus longue de ces traitements (Chlebowski et al., 2013).

4. Physiopathologie et cancérogénèse mammaire

La cancérogénèse correspond à un ensemble d'étapes successives, conduisant à la transformation d'une cellule normale en une cellule cancéreuse. Elle résulte de l'accumulation d'altérations génétiques, allant de mutations somatiques à des délétions, voire des cassures, des translocations, des duplications ou des pertes chromosomiques, ou encore des amplifications et réarrangements géniques, qui sont difficilement réparés, car les systèmes de réparations sont déficients (Agnoletto et al., 2007).

Dans les cancers du sein, comme dans la majorité des cancers, les altérations génétiques sont somatiques, uniquement présentes dans les cellules tumorales et peuvent toucher un très grand nombre de gènes (Klotz, 2014). Ces altérations génétiques conduisent à une instabilité au niveau des gènes, à l'origine des modifications de l'expression de gènes impliqués dans le contrôle de la prolifération cellulaire, dans la résistance à l'apoptose et dans la réparation de l'ADN. Malgré la diversité des altérations génétiques, les gènes impliqués ne touchent qu'un nombre limité de processus cellulaires, qui contrôlent la prolifération, le cycle cellulaire et l'échappement à l'apoptose. Ces altérations permettent par conséquent d'activer des oncogènes ou proto-oncogènes (ex : amplification des gènes codant HER2, le co-récepteur membranaire du facteur de croissance épithélial (EGF), ou d'inactiver des gènes suppresseurs de tumeurs (ex : mutation du gène codant la p53) (Phillips et al., 2008).

Les principaux gènes et anomalies géniques impliqués dans le cancer du sein sont :

- Oncogène MYC : code pour une protéine membranaire c-myc, qui régule l'expression de nombreux autres gènes, dans le cancer du sein, l'expression de MYC est dérégulée par une amplification génique ou une augmentation de transcription, traduction ou stabilité accrue des protéines, dans un pourcentage de tumeurs (Risom et al., 2020).
- Oncogène ErbB2 : code pour un récepteur de facteur de croissance ; il est amplifié et surexprimé dans 15 à 20% des cancers du sein (Bertucci et al., 2003). Le récepteur 2 du facteur de croissance épidermique humain (Her2, ErbB2) est fréquemment surexprimé dans le cancer du sein humain, qui est associé à une faible survie (Eccles, 2011).
- Anti-oncogène p53 : c'est un gène suppresseur de tumeurs qui présente des mutations dans de nombreux types de cancer, y compris le cancer du sein, leucémie, sarcomes, tumeurs du système nerveux central (SNC) et le cancer corticosurrénale (Kratz et al., 2017). Dans une étude précédente, des mutations de P53 ont été observées chez 2 à 3 % des patientes atteintes d'un cancer du sein précoce. Des mutations somatiques de P53 surviennent dans environ 40 %

de tous les cas de cancer du sein et surviennent plus fréquemment que les mutations héréditaires (Huszno et Grzybowska, 2018).

- Anti-oncogène RB : code pour une protéine qui intervient dans la réplication de l'ADN ; dans 15 à 30% des cancers du sein, ce gène présente des délétions et des mutations (Wang et al., 2017).

- BRCA1 et BRCA2 : situés respectivement au niveau des loci 17q21 et 13q12: sont des gènes de prédisposition héréditaire au cancer du sein : codent pour des protéines dont les fonctions ne sont pas encore connues, et jouent un rôle fondamental dans la carcinogénèse mammaire. La connaissance de certaines de ces anomalies, a déjà permis des avancées majeures sur le plan diagnostique, pronostique et thérapeutique des cancers du sein (Wang et al., 2017).

Classiquement, la cancérognèse se décompose en 3 étapes : l'initiation qui correspond à la première mutation, la progression qui est l'étape de constitution et de développement de la tumeur mammaire, puis la dissémination (Liu et al., 2015).

La cancérognèse mammaire est un processus en plusieurs étapes. Initialement, cela commence par une hyperplasie mammaire, où les cellules épithéliales mammaires proliférantes remplissent la lumière canalaire ou lobulaire. La prochaine étape de développement est la formation d'un carcinome canalaire *in situ* ou d'un carcinome lobulaire *in situ*. Suivant en cas de prolifération, de migration et d'invasion, il devient localement invasif et finalement métastatique (Subramani et al., 2017).

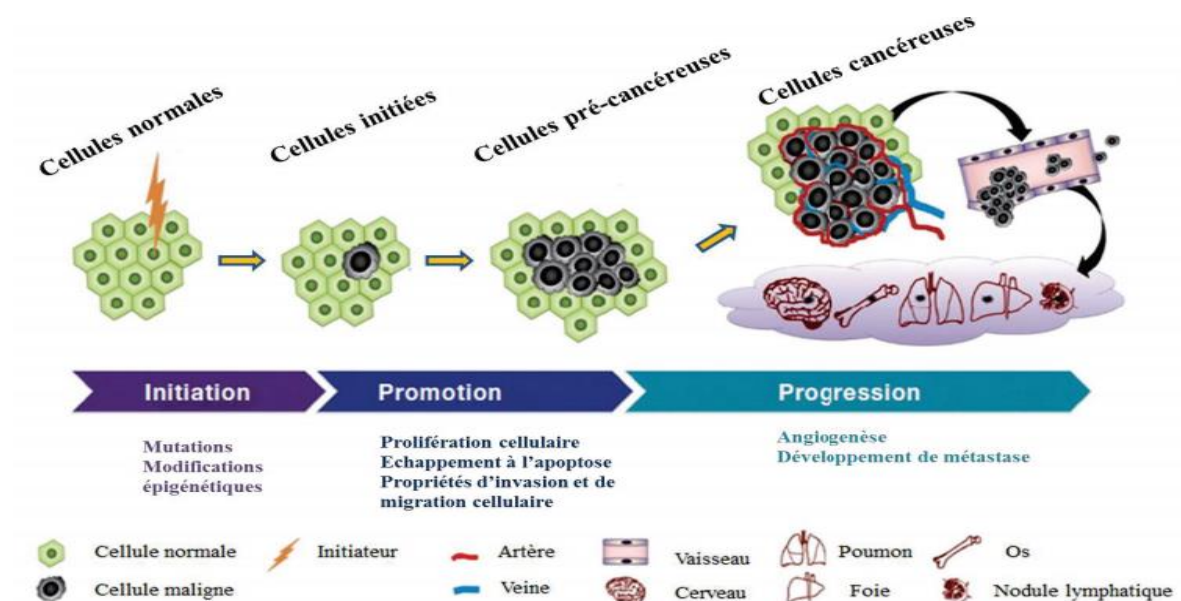


Figure 2 : Cancérogénèse, un processus de trois phases (Liu et al., 2015).

5. Mécanismes impliqués dans le cancer du sein

Les principaux signaux de prolifération des cellules tumorales mammaires sont d'origine endocrine (hormones sexuelles: les œstrogènes et la progestérone), paracrine ou autocrine (facteurs de croissance: EGF (epidermal growth factor) et IGF (Insulin like growth factor)) (Hilton et al., 2018). Ces signaux sont souvent à l'origine de dérégulations du cycle cellulaire et peuvent également permettre aux cellules cancéreuses mammaires d'échapper à l'apoptose. En effet, des mutations du gène p53 (Lacroix et al., 2006), l'expression de Bcl-2 dépendante des œstrogènes, ou encore l'activation constitutive de la voie de survie déclenchée par l'EGF, sont impliquées dans cet échappement à l'apoptose (Riggins et al., 2005).

L'hormone de croissance joue un rôle important dans le développement, la progression et les métastases du cancer du sein, en influençant l'angiogenèse tumorale, et la chimiorésistance (Subramani et al., 2017).

Il a été démontré que la prolactine est impliquée dans divers processus physiologiques et pathologiques, y compris le développement d'un sein normal et d'un cancer du sein (Clevenger et al., 2009). L'action de la prolactine est principalement médiée par la voie JAK/STAT, mais elle influence également d'autres voies de signalisation comme la voie Ras-Raf-MAPK, Voie de survie PI3K/AKT et voie de signalisation de la kinase Src (Acosta et al., 2003).

Au cours de leur prolifération, les cellules cancéreuses mammaires peuvent subir une dédifférenciation importante, leur permettant d'acquérir des propriétés migratrices et invasives. Ces capacités migratrices et invasives s'accompagnent, d'une sécrétion importante de métalloprotéases matricielles (MMP) (Radisky E.S et D.C, 2010).

Généralement, l'acquisition de capacités migratrices et invasives s'accompagne d'un changement important dans la sensibilité des cellules tumorales mammaires aux agents thérapeutiques (Singh et Settleman, 2010).

6. Classification des cancers du sein

Les cancers du sein peuvent être classés selon des critères histologiques ou des critères moléculaires.

Tableau 1 : Classification des carcinomes mammaires

Classification des cancers du sein	
Classification histologique	Classification moléculaire
-Le carcinome non invasif : <ul style="list-style-type: none"> ➤ Le carcinome canalaire ➤ Le carcinome lobulaire -Le carcinome invasif	- Le luminal A - Le luminal B - Le type HER2 - Le triple négatif

6.1. Classification histologique

Elle est basé sur des critères morphologiques et cytologiques, cela permet de distinguer deux types de carcinome du sein : le carcinome *in situ* et le carcinome invasif.

6.1.1. Carcinome non invasif (carcinome *in situ*)

Les carcinomes *in situ* sont classés selon leurs site de localisation, en :

- Carcinome canalaire *in situ* ou ductal carcinoma *in situ* (DCIS)

Dans ce type des carcinomes non invasifs, les cellules épithéliales normales des canaux galactophores des seins sont remplacées par des cellules anormales et sont capables d'élargir la taille des canaux et des lobules. Ces cellules anormales ne sont pas infiltrées au-delà de la couche de cellules d'où elles proviennent. C'est le type le plus courant de cancer du sein *in situ*, il représente environ 83% des cas diagnostiqués *in situ* entre 2008 et 2012 (DeSantis et al., 2016).

- Carcinome lobulaire *in situ* (LCIS)

Caractérisé par des cellules qui ressemblent à des cellules cancéreuses qui prolifèrent dans les lobules du sein. Le LCIS est beaucoup moins fréquent que le DCIS, il représente environ 13% des cancers féminins du sein diagnostiqués au cours de la période 2008-2012 (DeSantis et al., 2016).

6.1.2. Carcinome invasif (carcinome infiltrant)

Dans ce type de cancer, les cellules cancéreuses traversent la membrane basale des lobules ou des canaux, d'où elles sont issues, et commencent à envahir le tissu mammaire environnant. La plupart des cancers du sein sont infiltrants (Society, 2015).

6.2. Classification moléculaire

La classification moléculaire des cancers mammaires se fait sur la présence (+) ou l'absence (-) des récepteurs hormonaux (HR) aux œstrogènes (ER) ou à la progestérone (PR) et des récepteurs de facteur de croissance épidermique humain 2 (HER2) (Anderson et al., 2014 ; Kohler et al., 2015).

6.2.1. Luminal A (ER+/PR+/HER2-)

Les cellules tumorales expriment le récepteur aux œstrogènes (ER+) et/ou le récepteur à la progestérone (PR+) mais pas le récepteur HER2 (HER2-). Ce sous-type représente 50-60 % des cancers du sein (Mailliez, 2014).

6.2.2. Luminal B (ER+/PR+/HER2+)

Les tumeurs du sous-type luminal B expriment le récepteur d'HER2 de plus des deux récepteurs hormonaux (ER+) et (PR+). Ce sous-type représente environ 10% des cancers du sein (Mailliez, 2014).

6.2.3. Type HER2 (ER-/PR-/HER2+)

Ce type exprime très fortement le récepteur HER2, mais n'exprime pas les deux récepteurs hormonaux. Il représente environ 15- 20 % des cancers du sein (Mailliez, 2014).

6.2.4. Triple négatif (ER-/PR-/HER2-): les tumeurs de ce type n'expriment aucun des trois récepteurs cité précédemment, ils sont ER-, PR- et HER2-. Environ 10-20 % des cancers du sein sont triple négatifs (Mailliez, 2014).

7. Diagnostic du cancer du sein

Le diagnostic des cancers mammaires repose sur la triade : examen clinique, imagerie et examen anatomopathologique. Lors d'un diagnostic cancéreux, il est pris en considération toute symptômes, et signes anormales présentés au niveau de l'un et ou des deux seins de la patiente.

7.1. Examen clinique

Il est bilatéral et comparatif, se fait en position debout ou assise puis couché. L'examen clinique est constitué de deux examens principaux : inspection et palpation des seins à la recherche des anomalies observables ou palpables. Une inspection doit être effectuée à fin de chercher une déformation de (s) seins (s), une modification de volume, d'une anomalie cutanée. On apprécie le volume des seins et leur symétrie, les anomalies aréolo-mamelonaires. Les lésions doivent être notées en les rapportant sur un schéma pour les reconnaître sur la mammographie (Du et al., 2002).

La palpation des seins doit être douce, méthodique et comparative. Elle doit être éventuellement guidée par les données recueillies lors de l'interrogatoire ou de l'inspection. Le cancer mammaire est diagnostiqué le plus souvent suite à la découverte par la patiente elle-même d'un nodule du sein, cette circonstance représente 90% des cas selon Bakkali et ses collaborateurs (Bakkali et al., 2003).

7.2. Examen d'imagerie

7.2.1. Mammographie

La mammographie est une radiographie des seins qui permet d'obtenir des images des tissus intérieurs du sein à l'aide de rayons X. La sensibilité de la mammographie est liée à l'âge, l'origine ethnique, les antécédents personnels, l'expérience du radiologue et la qualité de la technique. La sensibilité pourrait être réduite chez les seins très denses et les femmes pré-ménopausées (Wang, 2017).

7.2.2. Echographie

L'échographie mammaire est un outil de dépistage rentable et largement disponible utilisant des ultrasons pour produire des images de l'intérieur du sein, qui détecte des tumeurs en faisant rebondir des ondes acoustiques sur le tissu mammaire. Pour identifier la structure du sein humain, un transducteur à ultrasons est généralement appliqué pour mesurer les ondes acoustiques réfléchies par le sein (Wang, 2017).

Elle a été recommandée en complément de la mammographie pour les sujets à haut risque de cancer du sein : les femmes enceintes et les sujets ne pouvant pas passer de mammographie (Hooley et al., 2013).

7.2.3. IRM

L'imagerie par résonance magnétique (IRM) occupe également une place importante dans le diagnostic des cancers du sein. Elle crée une image à différentes sections transversales en appliquant un champ magnétique puissant avec des signaux RF, et un agent de contraste peut être appliqué pour augmenter la résolution de l'image IRM (Wang, 2017).

L'IRM mammaire a été recommandé pour les sujets à haut risque de cancer du sein, mais elle n'a pas été recommandé pour la population générale en raison de son taux élevé de faux positifs, de son coût élevé... etc (Schneble et al., 2014).

7.2.4. Examen anatomopathologique

7.2.4.1. Cytologie mammaire

Le diagnostic de malignité peut être affirmé sur un prélèvement obtenu par ponction à l'aiguille fine d'une lésion mammaire. Cette cytoponction permet une analyse cellulaire de la lésion, sa facilité et son moindre coût, ont longtemps fait d'elle l'examen demandé en première intention. Toutefois, cet examen ne permet pas d'affirmer le caractère *in-situ* ou infiltrant d'une prolifération maligne (Clough, 2005).

7.2.4.2. Histologie mammaire

La certitude diagnostique du cancer du sein est apportée par l'examen histologique. Pour une tumeur palpable, cet examen est effectué par la biopsie chirurgicale (l'examen extemporané). C'est une technique anatomo-pathologique comprenant un examen macroscopique et un examen microscopique, qui se déroule dans des conditions particulières pré-opératoires en raison de la nécessité d'un diagnostic immédiat, la réponse rapide est destinée à modifier le déroulement de l'intervention, et donc à adapter le geste chirurgical (Black et Smith, 2006). L'indication principale de l'examen extemporané est de fournir un diagnostic histologique rapide de la tumeur, afin de réaliser un curage axillaire en cas de nature néoplasique et élargir éventuellement le geste mammaire (Michy et al., 2006).

8. Traitement du cancer du sein

Le traitement du cancer du sein vise à obtenir une grande probabilité de guérison ou la plus longue survie sans rechute, avec un résultat esthétique satisfaisant. Le choix d'une stratégie thérapeutique adaptée à chaque patiente est basé sur la caractérisation détaillée des tumeurs mammaires.

Pour le cancer du sein non métastatique, les principaux objectifs du traitement sont l'éradication de la tumeur du sein et des ganglions lymphatiques régionaux, et la prévention des récurrences métastatiques. Tandis que, pour le cancer du sein métastatique, les objectifs thérapeutiques sont d'augmenter l'espoir de vie et les symptômes palliatifs chez les patientes. Actuellement, le cancer du sein métastatique reste incurable chez pratiquement toutes les patientes atteintes (Waks et Winer, 2019).

8.1. Chirurgie

La chirurgie constitue le traitement principal pour les carcinomes mammaires *in situ*. Dans le cadre du cancer du sein, la chirurgie peut être conservatrice (tumorectomie), visant à ne

retirer que la tumeur, ou alors non conservatrice (mastectomie) où la totalité du sein est retirée. Selon les cas, il peut être nécessaire de retirer un ou plusieurs ganglions lymphatiques axillaires (De La Cruz et al., 2015).

8.2. Radiothérapie

La radiothérapie est couramment utilisée sur les carcinomes *in situ* et les carcinomes infiltrants. Elle peut aussi être utilisée sur des cancers métastatiques. Dans ce cas, elle a pour effet de ralentir la maladie, mais ne constitue pas un traitement efficace contre la formation de métastases (Bartelink et al., 2015).

La radiothérapie dans le cancer du sein peut être effectuée à l'ensemble du sein ou une partie du sein (après tumorectomie), la paroi thoracique (après mastectomie) et les ganglions lymphatiques régionaux. La radiothérapie post-tumeur du sein entier est une composante standard de la thérapie conservatrice du sein (Waks et Winer, 2019).

8.3. Chimiothérapie

Lorsque le cancer du sein tend à se développer ailleurs dans l'organisme, faisant apparaître de nouvelles tumeurs (métastases), la chirurgie et la radiothérapie ne suffisent plus. La chimiothérapie a pour objectifs de détruire les cellules cancéreuses résiduelles, afin de réduire le risque de récurrence après la chirurgie (chimiothérapie adjuvante), de diminuer le volume de la tumeur avant la chirurgie (chimiothérapie néoadjuvante), ou encore de traiter de façon curative les cancers du sein métastatiques (Klotz, 2014). La chimiothérapie est recommandée dans la grande majorité des cancers du sein triple-négatifs, HER2 positifs et dans les tumeurs lumineuses HER2 négatives à haut risque. Son avantage absolu est plus prononcé dans les tumeurs ER-négatives (Berry et al., 2006 ; Clarke et al., 2008).

Les schémas thérapeutiques les plus fréquemment utilisés contiennent des anthracyclines et/ou taxanes, bien que chez certains patients, cyclophosphamide/ le méthotrexate/5-fluorouracile (CMF) peut toujours être utilisé (Samuel et al., 2015). Des données randomisées de phase III ont montré que le 5-fluorouracile (5-FU) peut être supprimé des schémas thérapeutiques à base d'anthracycline car il n'ajoute pas d'efficacité et augmente la toxicité (Nitz et al., 2017).

8.4. Thérapies ciblées

8.4.1. Hormonothérapie

Les œstrogènes et les récepteurs des œstrogènes sont des facteurs clés dans la progression des tumeurs du sein. C'est la raison pour laquelle le ciblage de l'œstrogène est utilisé depuis de

nombreuses années, pour inhiber la voie de signalisation des œstrogènes chez les femmes atteintes du cancer du sein positif d'œstrogènes (ER+), (Masoud et Pagès, 2017). Des modulateurs sélectifs des récepteurs aux œstrogènes (SERM) ont été utilisés pour supprimer la croissance tumorale des cancers du sein dépendants des œstrogènes. Le tamoxifène a été le premier médicament à être approuvé pour le cancer du sein métastatique positif aux œstrogènes réduisant les récurrences d'environ 40 à 50 % (den Hollander et al., 2013).

En cas de cancers du sein hormono-dépendants, deux stratégies sont applicables : neutraliser l'action des hormones sur leurs récepteurs (Ex : le tamoxifène, un antagoniste de ER α) ou diminuer la synthèse des hormones (Ex : antiaromatase) (Osborne et Schiff, 2011). Les médicaments de l'hormonothérapie regroupent principalement les antiestrogènes, les inhibiteurs de l'aromatase et les agonistes de l'hormone de libération de la lutéinostimuline (LH-RH) (Odermatt et al., 2013).

8.4.2. Autres thérapies ciblées

Les thérapies ciblées visent à bloquer de manière très spécifique des récepteurs situés sur les membranes des cellules ou certaines réactions enzymatiques essentielles. Les bénéfices cliniques de ces nouvelles stratégies thérapeutiques sont remarquables chez les patientes atteintes d'une tumeur à un stade localisé ou métastatique (Buxeraud et Fougere, 2020).

De plus des thérapies hormonales utilisées dans la prise en charge du cancer du sein, d'autres thérapies ciblées sont disponibles. La thérapie ciblée contre le cancer du sein la plus efficace aujourd'hui, est celle ciblant la surexpression de la protéine HER2 à la surface des cellules cancéreuses du sein. Ces derniers regroupent les anticorps monoclonaux (bévacizumab, trastuzumab, trastuzumab emtansine, pertuzumab) (Chan et al., 2010 ; Clavarezza et al., 2016), qui sont des médicaments hospitaliers pour la plupart, certains pouvant toutefois être rétrocédables et des inhibiteurs de protéines kinases, administrés principalement par voie orale (lapatinib, évérolimus, palpo ciclib, ribociclib, abémaciclib) (Kawalec et al., 2015 ; Clavarezza et al., 2016) et disponibles à l'officine (Buxeraud et Fougere, 2020).

8.5. Traitements naturels et cancer du sein

En raison du risque lié aux stratégies thérapeutiques dans la prise en charge de cancer du sein, et aux effets indésirables résultants, les chercheurs visent à améliorer de nouvelles voies thérapeutiques anticancéreuses avec une meilleure efficacité et moins d'effets indésirables. Pour cela, des stratégies alternatives ont été proposées. Ces traitements se basent sur l'utilisation

des substances bioactives naturelles ou des extraits à partir de ces substances, nommés sous le terme « phytothérapie ».

De nombreux composés antitumoraux avec de nouvelles caractéristiques structurales, ont été isolés des produits naturels. Les produits naturels servent comme une bonne source abordable pour les nouvelles entités médicamenteuses (Badria et al., 2017). Les produits naturels présentent moins de toxicité et d'effets indésirables que les drogues synthétiques (Sayeed et al., 2017). Plus de 70% des agents chimiothérapeutiques sont composés de produits naturels ou de substances dérivées de produits naturels (Watanabe et al., 2011).

Ces dernières années, plusieurs études s'intéressent à l'évaluation des effets thérapeutiques de ces produits naturels dont figure « la propolis » dans divers domaines de santé, et en particulier dans la prévention et le traitement des cancers (Münstedt et Männle, 2020). Diverses études ont indiqué que la propolis exhibe un effet cytotoxique, et possède des propriétés antiprolifératives et proapoptotiques contre différents type du cancer (Turan et al., 2015 ; Demir et al., 2016).

La propolis est une matière première très étudiée et très utilisée de nos jours dans le monde et ce dans les secteurs alimentaires, cosmétiques et pharmaceutiques (Szabat et al., 2019). La richesse de la propolis en composés chimiques, et en particuliers sa teneur en composés phénoliques lui a conféré ses propriétés exceptionnelles et justifie les nombreuses études de divers extraits de propolis pour les traitements putatifs de nombreuses pathologies (Santos et al., 2020).

Les recherches entreprises sur la propolis ont permis de montrer que celle-ci pouvait être une alternative efficace dans un bon nombre de troubles et pathologies, mais également en association avec certains traitements pharmacologiques. Il reste cependant très surprenant que, bien que la composition en principes actifs diffère fortement en fonction de l'origine botanique, les effets thérapeutiques de ces différentes propolis soient les mêmes.

1. Histoire de la propolis

La propolis est un remède naturel qui est utilisé depuis les temps anciens. La première mention de la propolis remonte à l'Antiquité par des représentations des abeilles productrices de propolis trouvées sur des vases provenant d'Égypte. Les Égyptiens utilisaient la propolis pour embaumer les cadavres et les abeilles ont été associées avec les dieux. Leur tour, les Grecs de l'Antiquité ont ajouté la propolis comme principal ingrédient de parfum appelé polyanthus (Kuropatnicki et al., 2013; Martinotti et Ranzato, 2015). Des propriétés médicales de propolis ont probablement été identifiés par des médecins grecs et romains et des scientifiques tels qu'Aristote, Pline l'Ancien, Galien, Cornelius Celsus et Dioscorides (Anjum et al., 2019). Hippocrate (considéré comme le père de la médecine moderne) a été l'un des premiers médecins à utiliser cette substance pour soigner les plaies et les ulcères (Rojczyk et al., 2020).

L'intérêt de la propolis est finalement revenu avec la renaissance, lorsque certains des traitements anciens oubliés ont été redécouverts. John Gerard dans son livre «L'histoire des plantes» fait référence à l'utilisation de la propolis pour faire des onguents qui ont un effet bénéfique sur les inflammations et ecchymoses (Martinotti et Ranzato, 2015).

Bien que la propolis soit devenue très populaire en Europe (principalement en raison de ses propriétés antibactériennes) entre les XVIIème et XXème siècles, l'ère de la recherche scientifique intensive sur ce sujet n'a commencé qu'au tournant des XIXe et XXe siècles. Il s'est avéré que ce produit apicole intéressant a un large spectre d'effets thérapeutiques et contient plus de 300 composants différents (Toreti et al., 2013 ; Anjum et al., 2019).

2. Définition de la propolis

La propolis (colle d'abeille) fait partie des substances naturelles largement utilisées dans la médecine traditionnelle et alternative, ainsi que d'autres produits apicoles comme le miel, le pollen d'abeille, le pain d'abeille, la gelée royale, la cire et le venin d'abeille (Rojczyk et al., 2020).

La propolis est un matériau naturel et collant, également connu sous le nom de colle d'abeille (figure 3), que les abeilles mellifères (*Apis mellifera*) produisent à partir de sucs, de résines et de mucilages collectés dans diverses parties de la plante, comme les feuilles, les boutons floraux et les écorces d'arbres, puis les mélanger avec de la cire d'abeille et plusieurs enzymes d'abeilles (Iqbal et al., 2019 ; Zabaïou et al., 2019).

Le mot propolis vient du grec ancien, dans lequel « pro » signifie « à l'entrée de » et « polis » pour « communauté » ou « ville », indiquant que ce produit naturel est utilisé dans la protection et la défense des ruches (Santos et al., 2020 ; Stojanović et al., 2020). Les abeilles utilisent ce matériel pour réparer les dégâts dans la ruche (couvrir les trous et colmater les fissures dans le nid), pour affiner les parois internes, et pour maintenir une humidité et une température constantes dans la ruche. De plus, il est utilisé pour défendre la colonie contre les micro-organismes pathogènes, les parasites, et prédateurs (Catchpole et al., 2015 ; Alday et al., 2019 ; Iqbal et al., 2019).



Figure 3 : Propolis solide (Dodwad et al., 2011)

3. Types de la propolis

Le type de la propolis se diffère selon la zone géographique de la ruche, les végétaux présents sur cette zone, la disponibilité des végétaux pendant la saison, et l'espèce de l'abeille. Tout cela explique que l'on trouve des propolis de couleur jaune ambre jusqu'au

brune foncé en passant par des variétés qualifiées de couleur vertes ou rouges. Par conséquent, la teneur de ces différentes propolis en substances bioactives soit variable (Yen et al., 2017).

On distingue principalement la propolis des zones tempérées comme l'Europe, l'Amérique du nord et les autres régions tempérées, riche en flavonoïdes tel que la pinocembrine, la chrysin, en acides phénoliques tel que l'acide férulique, l'acide cinnamique, l'acide caféique et en diterpènes (Touzani et al., 2019), la propolis méditerranéenne, qui se caractérise par sa forte concentration en terpénoïdes et qui se trouve dans plusieurs régions comme la Grèce (Popova et al., 2010 ; Celekli et al., 2013), la Suisse (Bankova et al., 2002), Malte (Popova et al., 2011), Turquie (Duran et al., 2011) et l'Algérie (Piccinelli et al., 2013). La propolis des zones tropicales, comme le Brésil, caractérisé par deux types les plus courants : la propolis verte et rouge (Bittencourt et al., 2015).

En Grèce, la propolis est riche en flavonoïdes et en acides diterpéniques (Popova et al., 2010). Les espèces *Populus spp* et les *Eucalyptus* sont les principales sources végétales de la propolis turque qui présente une composition proche à celle de l'Algérie, et de la Grèce (l'acide caféique et ses esters, pinobanksine, pinocembrine, acides diterpéniques, acides aromatiques et Flavonols) (Duran et al., 2011).

Il a été signalé que la propolis africaine de différentes régions, comme la Kenya, le Cameroun, le Congo et l'Éthiopie renferme les triterpénoïdes comme composés chimiques majoritaires de sa composition totale (Rushdi et al., 2014 ; Papachroni et al., 2015). La propolis du sud du Nigeria comporte des composés rares, car elle présente des isoflavonoïdes prénylés, comme la propolis rouge brésilienne, et une abondance élevée de composés stilbénoides (Zhang et al., 2014).

Dans les régions tropicales, tel que le Brésil, la propolis est constituée principalement de phénylpropanoïdes prénylés et d'acides caféoyl quiniques (Bankova et al., 2000). Park et ses collaborateurs ont identifié 13 types différents de propolis brésilienne en se basant sur leurs caractéristiques physicochimiques (Park et al., 2002). Ces deux types sont extraites de *Baccharis spp*, *Dalbergia ecastaphyllum*, *Betula verrucosa*, *Betula pendula* et *Betula pubescens*, et sont composés de phénylpropanoïdes prénylés, d'acides phénoliques, d'acides p-coumariques, de kaempféride, d'isosakuranétine, de formononétine, d'isoliquiritigénine, de biochanine A et d'apigénine et d'acides diterpéniques (Bankova et al., 2005).

Tableau 2 : Types de propolis les plus répandus: origine des plantes et leurs constituants majeurs (Sforcin et Bankova, 2011 ; Cardinault et al., 2012 ; Seguenia et al., 2016).

Type de propolis	Origine géographique	Origine botanique	Principaux constituants
Peuplier	Europe, Amérique du Nord, régions non tropicales de l'Asie, NouvelleZélande, Algérie.	<i>Populus spp. le plus souvent P. nigra L</i>	Flavones,flavanones,acidesphénols etsestersetsestsesquiterpènes
Verte du Brésil	Zone tropicale du Brésil	<i>Baccharis spp. le plus souvent B. dracunculifolia DC</i>	Derivésprénylésdel'acidecoumarique, Acidesditerpéniques , Lignanes
Bouleau	Russie	<i>Betula verrucosa</i>	Flavones,flavonols,flavonones etsestsesquiterpènes
Propolis rouge	Cuba, Brésil, Mexique Venezuela	<i>Dalbergia spp</i> <i>Clusia rosea</i>	Isoflavones, isoflavanes, flavonoïdes et benzophénones isoprénylées
Méditerranéenne	Sicile, Grèce, Malte, Crête, Turquie	Famille de <i>Cupressacea</i>	Acidesditerpéniques et principalement de type labdane Flavonoides (pinocembrine, pinobanksine, quercétine, chrysine, galangine)
Pacifique	Zone pacifique (Taïwan, Okinawa, Indonésie)	<i>Macaranga tanarius</i>	Prényl-flavanones

4. Propolis Algérienne

La propolis algérienne est dérivée principalement des deux espèces *Populus spp* et *Citrus spp*. Elle est composée principalement de pinocembrine, d'acide chicorique et de caféicidés et de leurs esters, de la galangine (Boutabet et al., 2011), des flavonols comme la chrysine, des acides aromatiques et des acides diterpéniques (Piccinelli et al., 2013). Le climat, la faune et la flore caractéristiques de l'Algérie contribuent à sa grande biodiversité (Soltani et al., 2017).

Certains auteurs rapportent que les diterpéniques et notamment l'acide hydroxyditerpénique constitue le principale composé de l'extrait hydro-alcoolique de la propolis (Miguel., 2013). Les polyphénols tels que : chalcone, pinostrombine, galangine, naringénine, tectochryrine, methoxychryrine, et un coumarine prénylé (suberosine) ont été détectés dans les extraits hydro-alcooliques de la propolis algérienne (Boutabet et al., 2011).

Selon une étude menée par Segueni et ses collaborateurs (2012), la fraction volatile de trois échantillons de propolis recueillis dans différents endroits de l'est algérien (El-Malha, Benibelaid et Kaous) a montré une huile essentielle avec une composition distincte : 2-hexéanal, l'acide myristique, l'acide linoléique et spathulenol dans la fraction volatile de la propolis d'EL- Malha. Alors que dans la propolis de Benibelaid on retrouve : l'isooctane, l'acide linoléique, la p-cymène, l'undécane, l'acide plamitique et le 4terpineol. Les principaux constituants de l'huile essentielle de la propolis de Kaous sont: le 2- hexéanal, l'acide myristique, l'acide linoléique, le carvacrol, acédrole, p-cymène (Segueni et al., 2012).

Selon certaines études, la propolis algérienne a une large gamme de propriétés biologiques, y compris antitumorale (Benguedouar et al., 2016), bactéricide (Soltani et al., 2017), rénoprotectrice (Boutabet et al., 2011), antioxydante (Piccinelli et al., 2013; Mouhoubi-Tafinine et al., 2016).

5. Composition chimique de la propolis

5.1. Principales composées de la propolis

En général, la propolis est composée de 50 à 60 % de résines et de baumes, de 30 à 40 % de cires et d'acides gras, 5 à 10 % d'huiles essentielles et aromatiques, 5 à 10 % de pollen et environ 5 % d'autres substances, tels que les acides aminés, les vitamines, les macro- et micro-éléments (dos Santos et al., 2019 ; Stojanović et al., 2020).

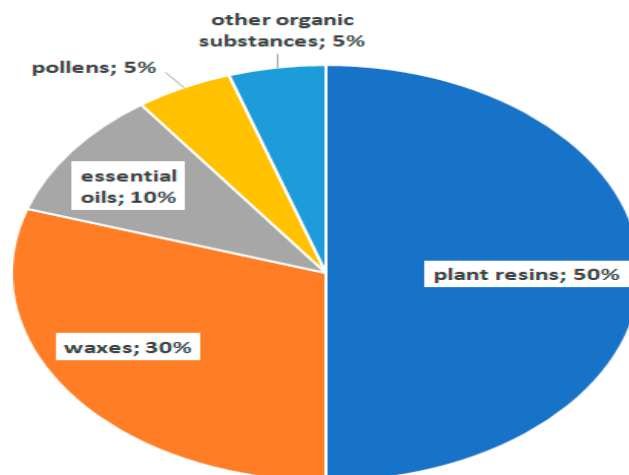


Figure 4 : composition de la propolis (Przybyłek et al., 2019)

Selon les données de la littérature, plus de 300 composés ont été identifiés dans des échantillons de propolis de différentes origines géographiques (Anjum et al., 2019 ; dos Santos et al., 2019).

Les principaux groupes chimiques présents dans la propolis sont des flavonoïdes, des acides aliphatiques et aromatiques, des esters phénoliques, des acides gras, des alcools, des terpènes, stéroïdes, alcaloïdes qui incluent, sans s'y limiter, la chrysin, la pinocembrine, l'apigénine, galangine, kaempférol, quercétine, acide cinnamique, acide o-coumarique, acide p-coumarique, caféique (CA) et l'ester phényléthylique de l'acide caféique (CAPE) (Noureddine et al., 2017 ; Zabaïou et al., 2017 ; Stojanović et al., 2020). Les flavonoïdes sont les principales substances responsables des propriétés pharmacologiques de la propolis, tandis que les terpénoïdes sont responsables de l'odeur (Zabaïou et al., 2017).

Parmi les flavonoïdes de la propolis, on retrouve :

- Les flavones: acacétine, chrysin (qui est à l'origine de la couleur jaune de la propolis et de la cire), pectolinarigénine, pinocembrine, tectochrysin ;
- Les flavonols : galangine, izalpinine, kaempféride, quercétine, rhamnocitrine ;
- Les flavanones : pinostrobine, sakuranénine, pinobanksine (Rolin et al., 2011).

5.2. Autres composés de la propolis

La propolis contient en outre des minéraux tels que le magnésium, le calcium, l'iode, le potassium, le sodium, le cuivre, le zinc, le manganèse et le fer. Certaines vitamines comme B1, B2, B6, C, E et D, ainsi que la provitamine A. Quelques acides gras, ainsi que

certaines enzymes dérivées de la sécrétion glandulaire de l'abeille ou éventuellement du pollen comme la déshydrogénase succinique, l'adénosine triphosphatase, la glucose-6-phosphatase, la phosphatase acide, l' α -amylase, la β -amylase, l' α -lactamase, la β -lactamase, la maltase, l'estérase et la transhydrogénase font partie de sa composition (Kurek-Gorecka et al., 2014).

6. Propriétés physicochimiques de la propolis

À des températures élevées entre 30 et 60°C, la propolis est douce, souple et très collante, tandis qu'à basse température, en dessous de 15°C, elle devient dure et cassant. Après refroidissement, elle restera cassant même à des températures plus élevées (Zabaiou et al., 2017). La propolis se caractérise par des arômes herbacés spécifiques parfums avec différentes couleurs, y compris marron, jaune, vert et rouge, selon la source à partir de laquelle elle est obtenu et le temps de stockage (Iqbal et al., 2019 ; Doğan et al., 2020).

La propolis est caractérisée par une saveur âcre et parfois amère, et une odeur variable selon son origine botanique : en général arôme agréable et douceâtre, mélangé à celui du miel, de la cire et d'autres produits (cannelle, vanille,...etc.), avec un goût typique pimenté et brûlant (Anjum et al., 2019).

Le solvant le plus couramment utilisé pour l'extraction de la propolis est l'éthanol (en particulier à une concentration de 70 à 75 %) (Kocot et al., 2018 ; Reis et al., 2019). Les extraits de propolis sont également obtenu par extraction avec des solvants tels que l'eau, l'éther éthylique, le méthanol, l'hexane, le chloroforme, les solutions glycolique et glycérique (Galeotti et al., 2018).

7. Propriétés biologiques et activités thérapeutiques de la propolis et ses constituants bioactifs

Depuis une cinquantaine d'années, la littérature scientifique a rapporté et confirmé diverses activités de la propolis sur la santé. Malgré des différences de composition entre les propolis, un certain nombre de propriétés pharmacologiques et/ou d'effets commun font consensus (Cardinault et al., 2012). Les activités biologiques de la propolis récoltée à différents moments et dans différentes zones phytogéographiques varient considérablement (Anjum et al., 2019).

Les activités biologiques de la propolis sont le résultat de l'interaction entre divers composés. L'analyse de l'activité de chaque composé seul permet d'explorer les mécanismes

moléculaires sous-jacents des propriétés pharmacologiques de la propolis (dos Santos et al., 2019).

7.1. Activité antioxydante de la propolis

L'activité antioxydante d'un composé ou d'un extrait correspond à sa capacité à diminuer ou à empêcher les réactions d'oxydation (Boisard, 2014).

La propolis est une substance constituée de nombreux composés antioxydants : vitamines E et C et des polyphénols. Les études ont montré que l'activité antioxydante de la propolis est positivement corrélée avec son contenu en polyphénols (Gregoris et Stevanato, 2010). Les composés phénoliques responsables de cette activité sont principalement le phénéthylester d'acide caféique (CAPE), le kaempférol mais aussi les acides cinnamiques : caféique, p-coumarique et férulique (Kurek-Górecka et al., 2014). Ces composés peuvent agir avec divers mécanismes d'action tels le piégeage des ROS (ReactiveOxygenSpecies), et l'inhibition de la peroxydation lipidique, l'inhibition de la production des ROS, la chélation des ions des métaux impliqués dans la production des ROS (Martinotti et Ranzato, 2015). Le CAPE est le composé présentant le meilleur pouvoir antioxydant (Farooqui et Farooqui, 2010).

Plusieurs études ont été réalisées à fin d'évaluer le potentiel antioxydant de différents types de propolis et/ou de ses constituants. Des études *in vivo* ont montré que la propolis réduit significativement la lipoperoxydation dans différents organes (foie, rein, poumon, cerveau) et module l'expression des enzymes antioxydantes (catalase, superoxide-dismutase, glutathion peroxydase) (Sobocanec et al., 2006).

L'extrait éthanolique de propolis verte améliore l'activité antioxydante de la superoxydedismutase (SOD), de la glutathion peroxydase et de la catalase (CAT), avec réduction des niveaux de malondialdéhyde (MDA) et diminution de ratio glutathion / glutathion oxydé, Chez les souris C57BL / 6 présentant une inflammation pulmonaire aiguë causée par la fumée de cigarette (Lopes et al., 2013).

D'après une étude menée par Machado et ses collaborateurs, La propolis rouge de la région nord du Brésil a montré l'activité antioxydante la plus puissante par rapport à propolis verte et brune (Machado et al., 2016). L'extrait éthanolique de la propolis jaune brésilienne provoque une diminution de la production de l'oxyde d'azote et du malondialdéhyde chez les rats Wistar sans pour autant affecter les activités des enzymes antioxydantes superoxyde dismutase et catalase (da Silveira et al., 2016).

7.2. Activité immunomodulatrice

Plusieurs études ont montré la capacité des extraits de la propolis à moduler le système immunitaire par différents mécanismes. L'extrait éthanolique de la propolis verte brésilienne augmente l'expression du récepteur TLR-2 et TLR-4, ainsi la production d'interleukines IL-(IL)-1 β après 3 jours du traitement chez les souris BALB / C (Orsatti et al., 2010).

De plus, la propolis brésilienne module également l'effet des macrophages sur la destruction des parasites de *Leishmania braziliensis*. Ce type de propolis a également augmenté la production du TNF (Tumornecrosis factor) chez les souris prétraitées (da Silva et al., 2013).

Les extraits de propolis partiellement purifiés stimulent l'activité chimiotactique des neutrophiles à diverses concentrations, suggérant son utilisation possible pour les patients souffrant de dysfonctionnement des neutrophiles (Sampietro et al., 2016).

7.3. Activité anti-inflammatoire

La propolis possède un effet anti-inflammatoire significatif sur différents modèles *in vivo* d'arthrite, d'œdème de la patte ou d'inflammation chronique ou aigüe (Ramos et al., 2007).

Les résultats d'une étude réalisée par Alqarni et ses collaborateurs (2019) ont montré que les extraits de propolis exercent un effet anti-inflammatoire par inhibition des cytokines pro-inflammatoires et par reprogrammation métabolique de l'activité LPS (lipopolysaccharide) chez cellules macrophages, suggérant un effet immunomodulateur (Alqarni et al., 2019).

7.4. Activité antitumorale de la propolis

De très nombreuses études *in vitro* et *in vivo* ont été entreprises sur l'activité antitumorale de la propolis et de ses principaux constituants. Parmi les constituants de la propolis responsables de l'activité anticancéreuse, on retrouve les flavonoïdes tels que la chrysin, des dérivés de galangine et de catéchine (Li et al., 2010), des terpènes tels que des triterpènes de type cycloartane, ou encore le CAPE (Lin et al., 2013).

Les résultats des études menés sur l'effet anticancéreux de la propolis montrent un effet antiprolifératif vis-à-vis un très grand nombre de lignées tumorales de divers cancers (sang, peau, côlon, sein, prostate, poumon, foie, cerveau, rein) (Eom et al., 2010 ; Liao et al., 2010 ; Valente et al., 2011). Dans la grande majorité des cas, l'effet antiprolifératif résulte d'une restauration du signal d'apoptose (Szliszka et al., 2009; Avci et al., 2011). L'effet antiprolifératif peut également, selon les lignées considérées, résulter d'un arrêt du cycle cellulaire par inhibition des cyclines ou par blocage des récepteurs hormonaux (Weng et al., 2007 ; Popolo et al., 2011).

Dans le cancer du sein, divers lignées cellulaires (MCF-7, MDA-MB-231, BT-474 et T47D) ont été utilisés pour examiner l'activité chimioprotectrice et antiprolifératif de la propolis et de ses composants actifs. Les résultats sont convaincants, tant l'extrait brut de propolis que ses phytoconstituants actifs ont montré, une forte chimioprotection ou activité anticancéreuse dans diverses lignées cellulaires (Xuan et al., 2014 ; Kabała-Dzik et al., 2018).

La propolis algérienne collectée de la wilaya de Jijel (Nord-Est d'Algérie) inhibe la prolifération des cellules LNCaP du cancer de la prostate en induisant l'apoptose et en bloquant le cycle cellulaire en phase G0/G1. Son potentiel anticancéreux est due à son effet anti-androgène en agissant comme antagoniste potentiel du récepteur AR (Zabaiou et al., 2019).

7.5. Autres activités

De plus de ses activités mentionnées, la propolis possède d'autres activités biologiques envers différents processus physiopathologique.

Il a été démontré que la propolis possède une puissante activité antifongique, antibactérienne, et antivirale. La propolis a été étudiée contre des macrophages infectés par *Leishmania donovani*, montrant son activité élevée pour supprimer l'infection des macrophages péritonéaux murins que celle des macrophages de la moelle osseuse (Siheri et al., 2014).

Son activité antibactérienne a été démontrée sur des bactéries Gram positif et Gram négatif (de type anaérobie et aérobie), cependant avec une plus grande efficacité sur les souches Gram (+). Certaines études ont montré que des souches résistantes aux antibiotiques sont sensibles à la propolis (Darwish et al., 2013).

Des études ont montré que la propolis et ses constituants étaient efficaces contre de nombreux virus : myxovirus, poliovirus, coronavirus, rotavirus et adénovirus (Schnitzler et al., 2010).

La propolis présente également une activité antifongique dirigée contre de nombreuses levures : plusieurs espèces de *Candida* (Sawaya et al., 2002) de *Saccharomyces* et de *Cryptococcus* (Agüero et al., 2009).

Les scientifiques polonais ont apporté une contribution significative à la recherche sur la propolis, ses propriétés et son effet sur la cicatrisation des plaies. Les pommades à base de la propolis peuvent accélérer efficacement le processus de guérison et améliorer la physiologie de la cicatrisation, afin qu'ils puissent être recommandés comme médicament topique prometteur pour le traitement des plaies dans les futurs essais cliniques et précliniques (Rojczyk et al., 2020).

De nombreuses études ont confirmé que la propolis peut être recommandée comme agent adjuvant contre divers cancers, elle pourrait potentialiser la chimiothérapie standard ou la radiothérapie (palliative) tout en supprimant les effets indésirables induits par les médicaments chimiothérapeutiques standard. La propolis présente une chimioprotection puissante envers divers type du cancer, due à la présence de divers phytoconstituants (CAPE, galangine, chrysin, artemisine C et néomorosone) qui contribuent aux propriétés pro-apoptotiques, cytotoxiques, anti-prolifératives, anti-angiogéniques et anti-génotoxiques avec des fonctions antioxydantes, immunomodulatrices et anti-inflammatoires (Chiu et al., 2020).

Des études plus récentes ont évalués le rôle de la propolis comme traitement adjuvant de l'infection par le Covid-19. Une étude réalisée par Ali et Kunugi (2021) sur la protection de la propolis, le miel d'abeilles et leurs composants contre la maladie à coronavirus 2019, a montré un potentiel effet anti-COVID-19 potentiellement précieux des liposomes de propolis entiers et du miel naturel, ainsi que de leurs flavonoïdes. En particulier, la rutine et la naringine, ainsi que d'autres flavonoïdes, ont inhibé diverses protéines du SRAS-CoV-2 *in silico*. Dans la même étude, un essai clinique Chez les patients atteints par COVID-19 a indiqué que la propolis et les combinaisons de miel d'abeille avec des plantes herbacées traditionnelles ont été associées à une amélioration de la clairance virale et de la récupération des symptômes, ainsi qu'à une sortie plus précoce de l'hôpital et à une diminution de la mortalité (Ali et Kunugi., 2021).

Une autre étude clinique a été effectuée par Silveira et ses collaborateurs, (2021) à fin d'évaluer l'efficacité de la propolis verte du Brésil (EPP-AF®) comme traitement adjuvant des patients hospitalisés atteints par COVID-19. Les résultats ont montré que l'ajout de propolis orale (EPP-AF®) aux procédures de soins standard était sûr et présentait des bénéfices cliniques pour les patients de COVID-19 hospitalisés, notamment mis en évidence par une réduction de temps d'hospitalisation (Silveira et al., 2021).

De nombreuses études anciennes et récentes, ont porté sur l'apoptose et l'arrêt du cycle cellulaire pour les thérapies anticancéreuses dans le cancer du sein. Les recherches en oncologie visent à découvrir des principes actifs capables de pharmacomoduler des gènes indispensables à la survie et à la croissance de la cellule cancéreuse. C'est pourquoi il est important de comprendre d'abord les mécanismes génomiques impliqués dans l'arrêt de la prolifération des cellules cancéreuses et l'induction de l'apoptose. L'activité très spécifique engendrée par un composé, doit aujourd'hui viser à cibler spécifiquement les mécanismes de prolifération des cellules cancéreuses (Li et al., 2014 ; Demir et al., 2016).

La résistance à la mort cellulaire est une des caractéristiques que la cellule tumorale acquiert au cours de la cancérogenèse. Sensibiliser les cellules transformées à la mort cellulaire est l'une des stratégies largement répandue pour détruire ces cellules. L'objectif repose donc sur la recherche de cibles et de molécules dans le but d'arrêter la prolifération des cellules, et ensuite de les sensibiliser à la mort (Kasiri et al., 2020).

Au cours de ces dernières années, diverses études ont prouvé que les composés bioactifs d'origine naturels, représentent une véritable source dans le développement de nouveaux médicaments anticancéreux (Sun et al., 2018).

I. Cycle cellulaire et apoptose dans le cancer du sein

1. Cycle cellulaire et apoptose

Le cycle cellulaire est l'ensemble des phases que connaît une cellule entre deux divisions cellulaires. C'est un phénomène primordial à la vie, il est ordonné d'événements qui mènent à la croissance cellulaire et à la division en deux cellules filles. La progression des cellules à travers ce cycle est un processus réagissant la duplication du génome et la division (Malumbres et Barbacid 2009). Sa dérégulation est à l'origine d'une prolifération anarchique, pathogénomique de la carcinogénèse (Russnes et al., 2017).

Quatre phases constituent le cycle cellulaire : une phase G1 de présynthèse de l'ADN, suivie soit d'une sortie du cycle cellulaire avec la phase G0, soit d'une phase S de synthèse de l'ADN, puis d'une phase G2 de prédivision et se termine par la phase M de mitose (Sablin et al., 2017). Les deux phases G1 et G2 sont considérés comme phases préparatrices à la réplication et à la mitose respectivement.

La progression du cycle cellulaire à travers ces 4 étapes est soutenue par une variété de molécules telles que, les facteurs de croissance et les hormones, et implique une série d'événements moléculaires étroitement régulés qui culminent dans la division cellulaire. Elle se fait sous le strict contrôle de points de transition ou check-points, qui sont régulés par de

multiples protéines dont les kinases dépendantes de cyclines (CDK), et les cyclines (Figure 5) (Sablin et al., 2017). En particulier, les protéines cyclines, se lient et activent leurs partenaires kinases, les CDK, conduisent la progression à travers le cycle cellulaire (Koboldt et al., 2012).

Une série de points de contrôle et de mécanismes assurent une sorte de contrôle qualité à chaque étape (points de restrictions) et bloquent le déroulement du cycle lorsqu'une anomalie est détectée. Le premier point de contrôle, également connu sous le nom de point de restriction, se produit à la transition G1/S et après cela, l'achèvement du cycle cellulaire est indépendant de la stimulation mitogène. Pendant la phase G1, en réponse à des stimuli mitogènes, les cellules synthétisent les protéines cycline D (Cycline D1, D2 et D3) qui favorisent l'activation des CDK4 et CDK6. Les complexes CDK4/6-Cycline D catalysent la mono-phosphorylation de la protéine du rétinoblastome (RB), une protéine qui dans l'état hypophosphorylé se lie et inhibe les facteurs de transcription de la famille E2F (Bonelli et al., 2019).

La production consécutive de cycline E, favorise la formation du complexe CDK2-cycline E, qui à son tour hyperphosphoryle RB sur les 14 sites. À ce stade, E2F dissocie de RB conduisant à la transcription des gènes nécessaires à la progression en phase S, incluant le gène de la cycline E et c-myc (Asghar et al., 2015). Les complexes CDK2-Cycline A et le CDK1-cycline A sont nécessaires pour la transition S/G2. Le deuxième point de contrôle (G2/M) est contrôlé par le complexe CDK1-Cycline B. Les erreurs commises par ces systèmes de vérification peuvent engendrer l'apparition d'une cellule cancéreuse (Thu et al., 2018).

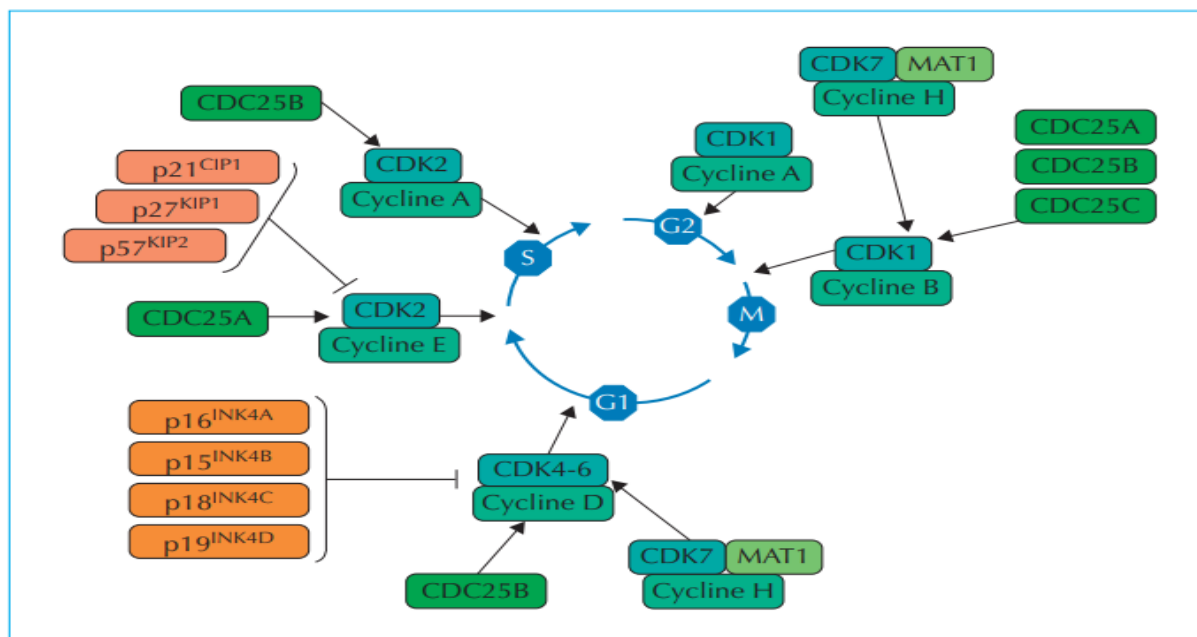


Figure 5 : Phases du cycle cellulaire et son régulation par les kinases dépendantes de cycline CDK (Meijer, 2006). Au cours du cycle cellulaire, six complexes Cycline /Cdk interviennent. En plus de leur activation par association avec les cyclines, les Cdk peuvent être activées par diverses protéines : des phosphatases (Cdc 25 ; déphosphorylations activatrices) et des kinases (Cycline H / Cdk, et Polo K ; phosphorylations activatrices). Les Cdk peuvent être inhibées par diverses protéines : des protéines inhibitrices, les CKI (p16 et p21) et des kinases (Wee 1 ; phosphorylations inhibitrices)

L'apoptose ou mort cellulaire programmée est un processus génétiquement programmé de suicide cellulaire, en réponse à des signaux particuliers (Alberts et al., 2002) et particulièrement critique chez les mammifères à longue durée de vie, car elle joue un rôle essentiel dans le développement, ainsi que dans l'homéostasie (Hassan et al., 2014). Ça sert pour éliminer toutes les cellules inutiles ou indésirables. Il y a une large variété de conditions qui entraîneront l'activation de la voie apoptotique, y compris les dommages de l'ADN avec un échec de programme p53 de réparation ou la prolifération cellulaire incontrôlée (Lopez et al., 2015).

En corrélation avec le type de signal qui contrôle habituellement l'apoptose, il existe deux voies différentes qui conduisent à l'apoptose (Figure 6) : la voie intrinsèque ou mitochondriales dépendantes de cystéine aspartyl-specific proteases (caspases) et la voie extrinsèque ou de récepteurs de mort (Jan, 2019). Ces deux voies utilisent des caspases pour effectuer l'apoptose à travers le clivage de centaines de protéines. Les signaux intracellulaires comprennent les dommages à l'ADN, la privation en facteurs de croissance et la privation de cytokines, alors que les signaux extracellulaires les plus courants sont les signaux induisant la

mort, produits par les cellules T cytotoxiques du système immunitaire en réponse aux cellules qui sont endommagés ou infectés (Zaman et al., 2014).

Dès que l'apoptose est signalée, des changements commencent à se produire dans la cellule. Ces changements comprennent l'activation des caspases qui clivent les composants cellulaires nécessaires au fonctionnement cellulaire normal, tels que les protéines du cytosquelette et les protéines nucléaires (Pfeffer et Singh, 2018).

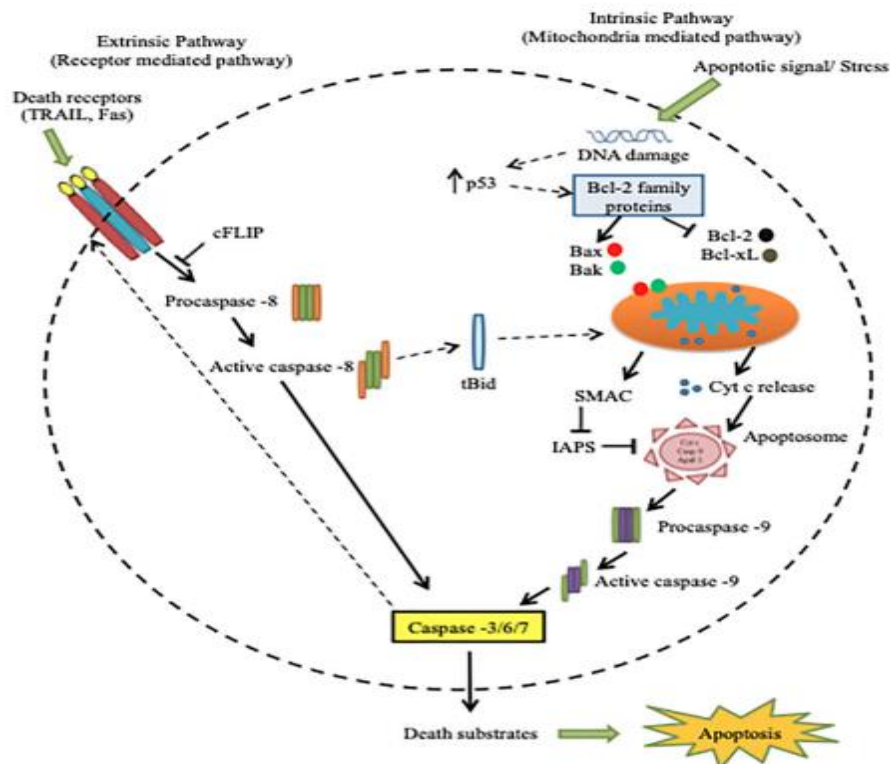


Figure 6 : Les deux voies du processus apoptotique : la voie intrinsèque et la voie extrinsèque (Jan, 2019).

Le mécanisme de base de la voie de la mort cellulaire, peut être réduit à quelques protéines critiques, qui ont été largement conservé dans toutes les espèces. Chez les humains ces régulateurs existent en tant que familles multigéniques avec de nombreux homologues exprimés individuellement dans divers tissus (Reed, 1999). La famille Bcl-2 contenant des inhibiteurs (Bcl2, Bcl-x1), des promoteurs de l'apoptose (Bax, Bak, Bad) et le gène suppresseur de tumeur p53 ont été largement étudiés dans le cancer du sein (Yue et al., 2017).

2. Dérèglement de l'équilibre entre la prolifération et l'apoptose dans le cancer du sein

Le développement normal du sein est contrôlé par un équilibre entre prolifération cellulaire et apoptose, et il existe des preuves solides que la croissance tumorale n'est pas juste un résultat d'une prolifération incontrôlée mais aussi d'une apoptose réduite. Les perturbations du cycle cellulaire et/ou de l'apoptose sont un des éléments essentiels de la carcinogénèse et représentent donc une cible thérapeutique intéressante (Sablin et al., 2017).

Les caractéristiques du cancer sont présentes dans toutes les cellules cancéreuses, indépendamment de la cause ou du type, ceux-ci inclus la croissance et la prolifération incontrôlée, la résistance et l'échappement à l'apoptose et enfin la capacité d'induire l'angiogénèse et l'invasion (Arbiser et al., 2017).

La voie CDK4/6-Cycline D-RB-E2F est l'une des voies les plus fréquemment dérégulées dans le cancer. En effet environ 40% des tumeurs humaines présentent des altérations des cyclines, des CDK ou des modulateurs des CDK (Bonelli et al., 2019). De plus de son rôle central dans le cycle cellulaire, elle est fréquemment activée dans les cancers notamment dans les cancers du sein. Il a été décrit que des signaux oncogéniques tels que PI3K/AKT/mTOR, MAPK, JAK, STAT, NF- κ B participaient à l'activation du complexe cycline D-CDK4/6. Il a également été rapporté que : 16 % d'amplification de CDK4, 17 % d'amplification de CDK6 et 49 % de perte de p16 INK4A. En outre, CCDN1, le gène codant pour la cycline D1, est amplifié dans 35 % des cancers du sein tandis que la protéine cycline D est surexprimée dans plus de 50 % des cas (Koboldt et al., 2012).

Des aberrations dans le gène suppresseur de tumeur RB1 sont documentées dans environ 25% des sarcomes et des carcinomes de la vessie et dans environ 10 % des cellules squameuses de l'endomètre, hépatocellulaires, œsophagiennes, carcinomes cervicales, adénocarcinomes de la prostate, tumeurs ovariennes et également dans les cancers du sein triple négatif (TNBC) (Cerami et al., 2012 ; Johnson et al., 2016).

Dans le cancer, la voie apoptotique est généralement inhibée par une grande variété de moyens, y compris la surexpression de protéines anti-apoptotiques et la sous-expression de protéines pro-apoptotiques. Un bon nombre de ces changements provoque une résistance intrinsèque à la chimiothérapie anticancéreuse (Pfeffer et Singh. 2018).

La perte du contrôle apoptotique permet aux cellules cancéreuses de survivre plus longtemps et donner plus de temps pour l'accumulation de mutations qui peuvent augmenter le caractère invasif pendant la progression tumorale, stimulent l'angiogénèse, dérégulent la prolifération cellulaire et interfèrent avec différenciation (Hassan et al., 2014).

La famille de gènes Bcl-2 code pour des protéines qui peuvent favoriser ou inhiber l'apoptose. Les protéines proapoptotique comprennent Bax, Bak, Bad et Bcl-xs alors que Bcl-2 et Bcl-xL sont anti-apoptotiques. Chez l'homme, la Bcl-2 est exprimé dans environ 80% des cancers du sein. Il est corrélé à l'expression des récepteurs des œstrogènes et de la progestérone, qui sont de bonnes caractéristiques pronostiques des cancers du sein (Krajewski et al., 1999). Cette association surprenante entre un inhibiteur de l'apoptose et de bonnes caractéristiques pronostiques, est confirmée par l'amélioration de la survie des patients ayant de tumeurs positives pour Bcl-2 par rapport à celles qui sont négatifs (Parton et al., 2001).

Les changements dans les protéines régulatrices apoptotiques de la famille Bcl-2 se produisent en partie en raison de l'influence des œstrogènes et de la progestérone. Les cellules dans les extrémités des canaux mammaires en développement, restent mitotique au repos jusqu'au début de la grossesse. Ensuite, une prolifération épithéliale rapide se produit, avec ramification canalaire supplémentaire et croissance lobuloalvéolaire (Anderson, 1999).

Au cours de la carcinogenèse mammaire dans le tissu épithélial, les mutations génétiques s'accumulent et la perte des fonctions cellulaires se produite. Le phénotype des cellules change de la normale à travers une série de lésions malignes, à des cancers superficielles, et enfin aux maladies invasives. En général ces processus sont prolongés et sont censés se produire jusqu'à 30 ans avant l'apparition clinique de cancer du sein. Aux stades «prémalins», on trouve des altérations majeures de l'apoptose, de la prolifération et des acteurs régulateurs du cycle cellulaire (Kelloff et al., 2000).

La protéine p53 contrôle les fonctions cellulaires impliquées dans l'apoptose, le cycle cellulaire et dans la réparation de l'ADN. Les mutations de ce gène sont parmi les événements mutationnels les plus courants dans le cancer. Un type de ces mutations, qui augmente l'expression de la protéine p53, a été associée à un mauvais pronostic du cancer du sein dans certaines études (Sharma et al., 2017).

II. Cycle cellulaire et apoptose comme cible moléculaire dans la thérapie anticancéreuse

Au cours des deux dernières décennies, plusieurs molécules interagissant avec le cycle cellulaire ont été développées. Dans les études précliniques, les inhibiteurs de cycline CDK4/6 avaient un profil particulièrement prometteur dans le cancer du sein et les premières études cliniques ont confirmé ces hypothèses (Sablin et al., 2017).

Les composants moléculaires du cycle cellulaire et de ses points de surveillance (check-points) sont importants en cancérologie. La cellule cancéreuse a la capacité de se diviser en

illimité et échapper au programme de mort cellulaire. La connaissance de ses mécanismes dérégulés au cours de la division cellulaire, peut servir, à évaluer individuellement les tumeurs et à identifier leurs déterminants moléculaires, et même de détecter les prédispositions familiales au cancer (Piezzo et al., 2020).

Les gènes et les protéines qui contrôlent l'apoptose peuvent devenir également des cibles de manipulation pour augmenter la mort des cellules cancéreuses (Patron et al., 2001). Actuellement, le développement de l'apoptose comme cible des médicaments anticancéreux a beaucoup gagné d'intérêt, puisque la mort cellulaire induite par l'apoptose provoque une inflammation minimale. La compréhension de la complexité du mécanisme de l'apoptose, et de la façon dont l'apoptose évolue par les cellules tumorales pour s'opposer la mort cellulaire, a concentré la recherche sur les nouvelles stratégies conçues, pour induire l'apoptose dans les cellules cancéreuses (Jan, 2019).

Les nouvelles thérapies anticancéreuses prometteuses s'appuient sur des composés dérivés de plante qui présentent une activité anticancéreuse en activant la voie apoptotique (Pfeffer et Singh, 2018).

En plus des différentes stratégies thérapeutiques et diverses gammes de médicaments administrés, la résistance au traitement et la récurrence de la maladie sont considérées comme point de faiblesse dans le traitement du cancer du sein (Lee et al., 2011). Par conséquent ces dernières années, les composés naturels à base de plantes qui étaient censés être appliqués comme médecine traditionnelle seulement, ont été attrayants pour les chercheurs à fin de développer de nouvelles stratégies, avec plus d'efficacité et de tolérance pour la prise en charge du cancer du sein (Bozorgi et al., 2020).

III. Effet de la propolis sur le cycle cellulaire et l'apoptose dans le cancer du sein

De nombreuses études *in vitro* et *in vivo* ont testé et prouvé, l'activité anticancéreuse de la propolis des différentes régions géographiques sur les différentes lignées cellulaires du cancer du sein humaines et ont identifié les mécanismes d'action mis en jeux.

En 2009, Popolo et ses collaborateurs ont réalisé une étude portée sur l'évaluation de l'activité antiproliférative de l'extrait éthanolique de la propolis brune cubaine BCP sur les lignées cellulaires du cancer du sein humain MCF-7 (ER+) et MDA-MB 231 (ER-). Les résultats de cette étude ont montré une activité antiproliférative significative du BCP sur MCF-7 (ER+) plutôt que MDA-MB 231 (ER-) de manière dose (1-25 µg/mL) et temps dépendante (24-48 h). Il a été également démontré que le BCP peut inhiber la croissance des

cellules tumorales du sein en arrêtant le cycle cellulaire dans la phase G0/G1 d'une manière dépendante de la concentration après 24 heures de traitement. La phase G2/M du cycle cellulaire n'a pas été affectée contrairement à la phase S qui a été significativement réduite à 24 et 48 heures (Popolo et al., 2009). L'effet intéressant de BCP était sa capacité à induire un arrêt du cycle cellulaire en phase G0/G1. Ce type d'effet est semblable à celui de plusieurs agents chimiothérapeutiques antitumoraux (Renoir et al., 2008).

Une année plus tard, Vatansever et al.(2010) ont évalué *in vitro* l'effet de la propolis turque sur les cellules du cancer du sein humaine MCF-7. Dans leur étude, les chercheurs ont visé à étudier l'effet apoptotique de sept extraits de propolis (PE) de différentes régions de la Turquie sur les caspases impliqués dans le déclenchement des voies apoptotiques chez la lignée cellulaire de cancer du sein humain MCF-7. Leurs données ont démontré que le traitement à la propolis a été associé à une forte inhibition de la croissance et induction de la mort cellulaire par apoptose de manière dose dépendante. Il a été observé également que tous les types d'extrait de propolis ont eu des effets à la fois sur la croissance cellulaire et l'apoptose, et cela a été démontré par les tests MTT et TUNEL. Ces extraits ont augmenté significativement la mort cellulaire et l'immunoréactivité des caspases-6, -8 et -9. Ils ont révélé une immunoréactivité particulièrement forte de caspase-8 par rapport à caspase 6 et caspase 9. Les données obtenues à partir de l'immunocytochimie ont soutenu l'idée que l'initiation de l'apoptose a été déclenchée via une cascade de caspases avec immunodétection accrue de la caspase-8 après traitement à la propolis des cellules MCF-7, ce qui confirme l'hypothèse que les effets apoptotiques de la propolis dans les cellules MCF-7 sont médiées par sa capacité à réguler positivement la voie extrinsèque d'apoptose via la signalisation de caspase-8 (Vatansever et al., 2010).

A fin d'évaluer l'effet de la propolis du Brésil sur le cancer du sein humain, Kamiya et son équipe de recherche, (2012) ont examiné, si l'extrait éthanolique de la propolis rouge du Brésil « BRP » induit l'apoptose des cellules MCF-7 à travers le stress du réticulum endoplasmique. Les résultats obtenus montrent une réduction de la viabilité des cellules MCF-7 de manière dose dépendante après traitement de 24h par BRP. En outre, l'extrait de BRP a montré un effet significatif sur l'activation de la caspase 3 après 24 h de traitement avec une fragmentation remarquable de l'ADN dans les cellules MCF-7 par rapport aux ADN des fibroblastes. L'évaluation de dysfonctionnement mitochondrial des cellules MCF-7 causé par le traitement au BRP a révélé une expression amélioré de l'ARNm de la protéine pro-apoptotique Bax, tandis que l'ARNm des protéines anti-apoptotiques Bcl-xL et Bcl-2 ont

été diminuées. De plus, la réduction de Bcl-2 après un traitement de 20 µg / mL par l'extrait éthanolique de BRP a été déterminé dès 12 h, cependant, dans les fibroblastes, le traitement par BRP n'a pas affecté ces expressions, suggérant que l'induction significative de Bax et la réduction de Bcl-xL et Bcl-2 pourrait être impliqué dans l'apoptose induite par BRP (Kamiya et al., 2012).

La propolis chinoise a également pris sa place dans différentes études évaluant son effet sur l'apoptose et le cycle cellulaire chez les lignées cellulaires de cancer du sein. Dans ce propos, Xuan et al. (2014) ont exploré l'effet de l'extrait éthanolique de la propolis chinoise EECP sur les deux lignées cellulaires : MCF-7 (ER(+)) et cellules MDA-MB-231 (ER(-)). L'EECP a révélé un effet cytotoxique dose et temps dépendant sur les deux lignées cellulaires. En outre, leurs données indiquent que le traitement par l'EECP pendant 24 et 48 h induit évidemment l'apoptose des deux ligné cellulaires MCF-7 et MDA-MB-231. L'exposition à l'EECP a significativement augmenté l'expression de l'annexine A7 (ANXA7), de la p53 et les niveaux des ROS, tandis que le niveau d'expression de NF-κB p65, une sous-unité de NF-κB, et le potentiel de la membrane mitochondriale ont été considérablement diminués. En ciblant la voie de transduction du signal NF-κB, qui est dérégulée dans une variété de cancers humains, ils ont trouvé que l'EECP a régulé négativement l'activation de NF-κB p65, et a inhibé sa translocation à partir du cytoplasme, au noyau pour s'activer dans les cellules MCF-7 et MDA-MB-231, ce qui indique que l'EECP pourrait devenir un agent antitumoral utile. A partir de leurs résultats, les cellules MDA-MB-231 étaient plus sensibles à l'EECP que les cellules MCF-7. Cette étude a été la première indiquant l'effet de la propolis sur ANXA7 dans les cellules cancéreuses du sein, qui pourrait être une nouvelle cible antitumorale de la propolis (Xuan et al., 2014).

En 2020, Misir et ses collaborateurs ont examiné les effets de la ropolis turque sur les niveaux de miARN des cellules MCF-7, et sa relation avec la prolifération cellulaire et l'apoptose. Pour cela, l'activité cytotoxique de l'extrait éthanolique de propolis (EEP) a été évaluée à l'aide du test MTT. Les mécanismes impliqués dans l'action cytotoxique ont été étudiés en ce qui concerne l'apoptose et le cycle cellulaire en utilisant la cytométrie en flux et l'analyse western blot. Leurs résultats ont indiqué que l'EEP réduisait la viabilité cellulaire de manière dose-dépendante (25–100 mg / mL). La valeur IC50 a été démontré à 61 mg / mL. D'après l'analyse sur le cycle cellulaire, ils ont démontré que l'EEP a arrêté le cycle cellulaire à la phase G1 dans les cellules MCF-7 de manière dose dépendante, et réduit le nombre de cellules entrant dans la phase S. Cet arrêt du cycle cellulaire a été associé à une

augmentation des niveaux de la protéine p21 par rapport à celui du groupe témoin négatif. En évaluant l'effet de l'EEP sur l'apoptose, les chercheurs ont prouvé l'effet proapoptotique de la propolis par diminution de la quantité des cellules viables et augmentation de nombre de cellules MCF-7 apoptotiques de manière dose-dépendante. De plus, le traitement par l'EEP a augmenté les niveaux de protéines p53, p53-Ser46, p53-Ser15 et Bax de manière dose-dépendante. Le p53, est devenu stable par rapport au groupe témoin et peut donc diriger les cellules vers l'apoptose en augmentant l'expression de Bax. Ces données fournissent un paradigme pour les mécanismes déterminant comment les cellules arrêtent le cycle cellulaire ou induire l'apoptose cellulaire en présence de dommages à l'ADN (Misir et al., 2020).

Au cours de la même année, Abutaha (2020) a évalué pour la première fois, le potentiel cytotoxique de l'extrait brut de la propolis jordanienne sur différentes lignées cellulaires cancéreuses, y' compris la lignée cellulaire du cancer du sein MDA-MB-231. Les résultats dégagés ont démontré que le traitement à la propolis, entraînait des changements morphologiques, avec des effets cytotoxiques et apoptotiques sur les lignées cellulaires cancéreuses. Sur le plan cellulaires, des changements morphologiques (détachement, rétrécissement cellulaires, des cellules arrondies et condensation de la chromatine nucléaire) ainsi qu'une translocation de la phospho-tidylsérine, qui est détectée à l'aide de Annexine V, ont été observés dans les cellules MDA-MB-231, traitées avec l'extrait de propolis. Il a révélé que l'apoptose était augmentée de manière dose-dépendante via l'activation des caspases 3/7. Des concentrations de 30 et 60 µg/ml de propolis ont arrêté de manière significative le cycle cellulaire dans la phase G0/ G1. Il est évident que l'extrait de propolis jordanienne a inhibé la prolifération des cellules MDA-MB-231 en induisant l'arrêt du cycle cellulaire en phase G0/ G1 (Abutaha, 2020).

Amalia et ses collaborateurs (2020) ont testé l'activité cytotoxiques et proapoptotique de l'extrait hydrosoluble de la propolis et du pollen d'abeille de *Trigona spp* de Sulawesi du sud de l'Indonésie sur la lignée cellulaire MCF7. Après le traitement des cellules par l'extrait hydrosoluble de propolis pendant 24h, une diminution de la densité cellulaire ainsi que du temps de doublement de la population des cellules MCF-7 qui est d'environ 38 h ont été observés. Dans cette étude, le traitement pendant 24 h induit des modifications typiquement morphologiques et physiologiques qui peuvent conduire les cellules à l'apoptose. Au stade précoce de l'apoptose, les cellules perdent la symétrie de la membrane plasmique et externalisent de la phospho-tidylsérine à la membrane externe, ce qui permet aux cellules d'être marqué à l'annexine V. Au stade tardive de l'apoptose, d'autres changements telles que

des bourgeonnements membranaires, formation d'apoptosomes, de corps apoptotiques et le rétrécissement des cellules pour former des cellules arrondies. Ces résultats ensemble indiquent que la propolis soluble dans l'eau peut avoir un effet cytotoxique et proapoptotique sur les cellules MCF7 (Amalia et al., 2020).

En 2021, Rouibah et ses collaborateurs ont étudié le rôle de la propolis algérienne sur les effets antitumoraux de la doxorubicine (Dox) contre les cellules cancéreuses du sein (MDA-MB-231), et sa capacité à fournir une protection contre les dommages médiés par Dox sur les cellules normales (MRC-5). Les modifications de la viabilité cellulaire, l'induction de l'apoptose, la progression du cycle cellulaire et l'activité de la glycoprotéine de perméabilité (P-gp) des cellules cancéreuses du sein *in vitro* ont été évaluées. Leurs résultats ont montré que la propolis combinée avec la Dox, inhibe la croissance cellulaire de manière dose-dépendante en induisant un arrêt du cycle cellulaire en phase S, et une apoptose dépendante de la caspase. En présence de propolis, la CI50 de Dox contre les cellules MDA-MB-231 a diminué de 10 fois. Ils ont également montré que la propolis pouvait protéger les cellules normales des effets délétères du Dox en améliorant la viabilité cellulaire. Ces résultats pris ensemble permettent de déduire que la propolis algérienne a potentialisé les effets antitumoraux du Dox sur les cellules cancéreuses du sein, et pourrait réduire le problème de la multirésistance aux médicaments. Par conséquent, la propolis algérienne peut être un agent efficace dans un traitement combiné avec la Dox pour une efficacité thérapeutique accrue contre le cancer du sein (Rouibah et al., 2021).

Au cours de la même année, les effets anticancéreux de l'extrait éthanolique de la propolis camerounaise (EEP) contre le cancer du sein ont été évalués par Zingue et al. (2021) *in vitro* et *in vivo*. L'effet antitumoral de l'EEP a été évalué *in vitro* en mesurant : la viabilité cellulaire, le cycle cellulaire, le mécanisme de mort cellulaire, la migration/invasion cellulaire, la production des espèces réactives de l'oxygène (ROS), le potentiel mitochondrial ($\Delta\Psi_m$), l'activité des caspases, et l'expression des protéines régulatrices de l'apoptose (Bcl-2 et Bcl-XL) dans les lignées cellulaires MDA-MB-231. *In vivo*, l'effet de l'EEP contre la tumorigenèse mammaire induite par le 7,12 diméthylbenz(a)anthracène (DMBA) chez le rat a été évalué. Les résultats de cette étude ont révélé que l'EEP induit une cytotoxicité contre les cellules cancéreuses du sein MDA-MB-231 ER négatives en activant l'apoptose par la voie mitochondriale médiée par les ROS. L'extrait de propolis a également déclenché la caspase-3 et la caspase-9, l'augmentation du niveau de ROS, la perturbation de mitochondrie et la diminution de l'expression des protéines antiapoptotiques Bcl-XL et Bcl-2. En outre, l'EEP a

empêché les activités de migration et d'invasion en inhibant l'activité de MMP-2. Cette étude permet de déduire que la propolis camerounaise présente des effets antitumoraux via l'induction de la voie intrinsèque de l'apoptose (Zingue et al., 2021).

IV. Effet des constituants de la propolis

Il a été rapporté que les diverses activités biologiques de la propolis sont due aux molécules bioactives qui la constituent (Forma et Brys, 2021).

La propolis contient plus de 300 types de composants différents, en particulier les polyphénols (flavonoïdes, flavones, flavonols et acides phénoliques). Les principales composants bioactifs de la propolis comprennent : l'ester phénylique de l'acide caféique (CAPE), galangine, chrysin, nemorosone, propoline G, artépilline C, cardanol, cardol, pinocembrine, pinobanksine, acide chicorique, et les acides phénoliques (acide caféique, acide férulique, acide cinnamique et l'acide coumarique) ainsi que la lutéoline, l'apigénine, la myricétine, la génistéine, la naringénine, le kaempférol, la quercétine, les polysaccharides, les tanins, les terpènes, et aldéhydes (Hashemi, 2016 ; Anjum et al., 2019).

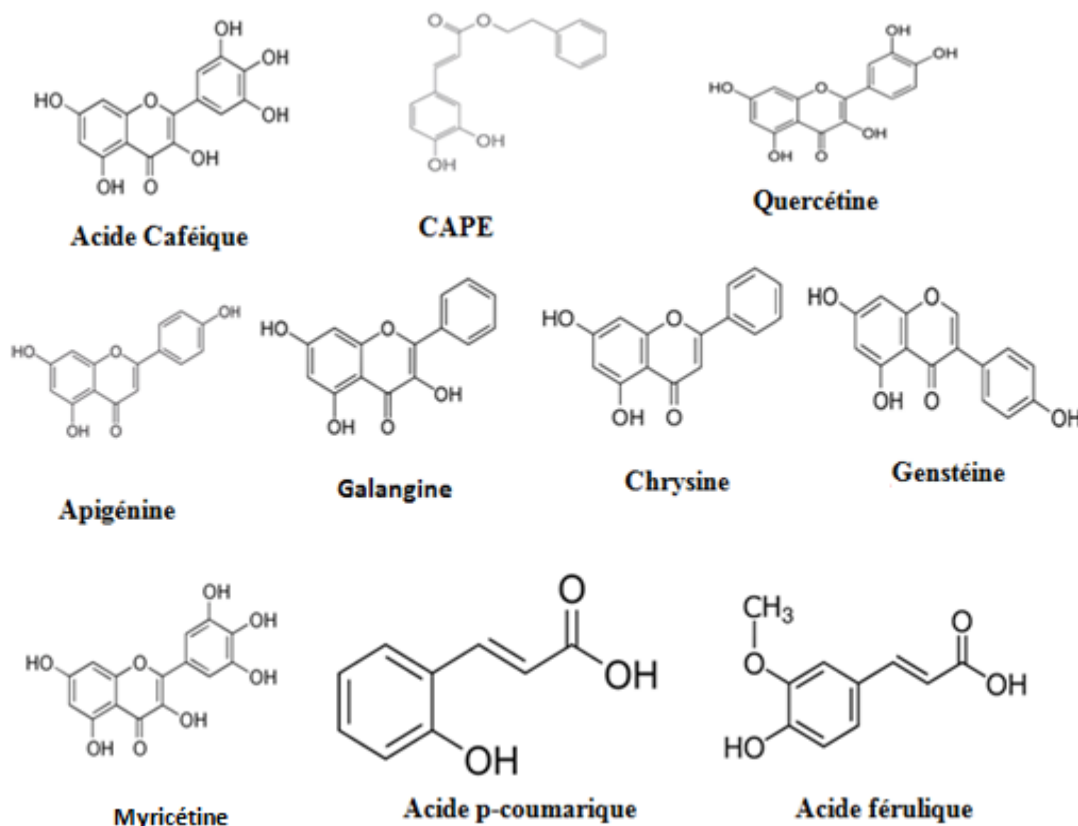


Figure 7 : Structures chimiques des constituants bioactifs de la propolis (Forma et Brys, 2021).

L'ester phénéthylique de l'acide caféique CAPE (2-phenylethyl (2E)-3-(3,4-dihydroxyphenyl) acrylate), (Figure 7) est un ester d'acide caféique et d'alcool phénéthylique. Le CAPE est un polyphénol présentant l'un des constituants médicinaux les plus importants de la propolis d'abeille (Rzepecka-Stojko et al., 2015). Connu pour avoir des effets antiviraux, anti-inflammatoires, anticancéreux et antioxydants (Armutcu et al., 2015 ; Erdemli et al., 2015).

Des études récentes indiquent que l'acide caféique (AC) et son dérivé ester phénéthylique (CAPE) sont des composés avec de puissants effets chimiopréventifs, entre autres par l'inhibition du cycle cellulaire et l'action pro-apoptotique (Dziedzic et al., 2017 ; Sun et al., 2017).

C'est en 2004 que Watabe et ses collaborateurs ont précisé pour la première fois que le CAPE est connue pour inhiber la voie NF- κ B. Les cellules cancéreuses avec une activité NF- κ B basale élevée sont plus sensibles à l'inhibition de NF- κ B par le CAPE que les cellules normales. Ils ont démontré que le CAPE a induit l'agrégation du récepteur Fas et Fas activé indépendamment de Fas-L dans la lignée cellulaire MCF-7. Cette agrégation permet l'association du Fas avec le FADD, et activé ensuite la caspase-8, l'association de Fas avec FADD est transmis à la mitochondrie via un second messager tel que Bid. Ensuite, p38 est activé par l'agrégation de Fas qui agit sur la p53, suivi de l'expression de Bax, qui est à son tour activé par JNK de la famille MAPK. Par la suite, le cytochrome c est libérée, la caspase-9 est activée et l'apoptose est induit via d'autres caspases, tels que la caspase-3 (Watabe et al., 2004).

En 2011, Wu et son groupe de recherche ont révélé que le CAPE dérivé de la propolis inhibe d'une manière dose dépendante la croissance tumorale des cellules MCF-7 et des cellules MDA23, à la fois *in vitro* et *in vivo*. Le CAPE induit l'arrêt du cycle cellulaire, de l'apoptose et réduit l'expression des facteurs de croissance et de transcription, dont NF- κ B. Il diminue l'expression du gène *mdr-1*, considéré responsable de la résistance des cellules cancéreuses aux agents chimiothérapeutiques. De plus, il supprime de manière dose-dépendante la formation de VEGF par les cellules MDA-231 et la formation de tubes de type capillaire par les cellules endothéliales, impliquant des effets inhibiteurs sur l'angiogenèse (Wu et al., 2011).

Deux ans plus tard, une équipe de chercheur a montré pour la première fois l'effet inhibiteur de CAPE sur le récepteur HER2, qui est surexprimé dans la lignée cellulaire de cancer du sein SKBR3. Ils ont également montré que le CAPE inhibe la croissance des cellules

cancéreuses du sein via des changements importants de l'expression des gènes dans les différents types ER(+) et ER(-), ainsi l'inhibition de la voie NF- κ B et la diminution (7 fois) de l'expression de la cycline D1, ce qui induit l'arrêt du cycle cellulaire en phase G1. Ils ont élucidé que l'exposition au CAPE et à la propolis conduit à l'accumulation de protéines histone 3 acétylées (Ac H3) dans les cellules MCF-7 (ER+/PR+) et les cellules de type MDA-MB-231 (cancer du sein triple négatif (TNBC) : ER-/PR-/Her2-). Ils ont trouvé que les cellules de type ER+ de la lignée cellulaire MCF7 traitées avec le CAPE ou de la propolis régulent négativement les deux récepteurs ER et PR, ainsi les effets observés avec la propolis étaient supérieurs à ceux observés avec le CAPE seul du fait que la propolis contient une variété de composants qui peuvent compléter les effets épi-génétiques du CAPE (Omene et al., 2013).

Dans leur recherche, Kabała-Dzik et al en 2017, ont comparé pour la première fois la réponse cellulaire de la lignée MDA-MB-231 au traitement naturel par deux constituants qui se produisent dans la propolis : l'acide caféique CA et son dérivé ester phénéthylrique CAPE. Une activité cytotoxique plus forte a été observée pour le CAPE que pour le CA à partir d'une dose de 25 μ M de chaque composé après un traitement de 24h. Pour les expériences de 48 h, toutes les doses de CAPE (10, 25, 50, 100 μ M) ont entraîné un effet cytotoxique beaucoup plus fort que CA en utilisant les doses correspondantes. Ils ont montré que le CAPE induit l'arrêt du cycle cellulaire en phase S avec une réduction voire une suppression de la phase G2/M, alors que CA a eu une influence relativement faible sur le cycle cellulaire des cellules MDA-MB-231. Enfin, ils ont conclu que par rapport au CA, le CAPE induit un arrêt du cycle cellulaire dans la lignée MDA-MB-231 beaucoup plus fort et plus rapide (Kabała-Dzik et al., 2017).

Au cours de la même année, le groupe de Chang ont été les premiers à évaluer les actions de l'extrait éthanolique de la propolis chinoise et son composant actif majeur CAPE sur la prolifération cellulaire de la lignée MDA-MB 231 dans un microenvironnement inflammatoire. Ils ont examiné également son effet sur l'induction de l'apoptose dans la même lignée cellulaire. A la fin de leur étude, ce groupe de recherche a révélé que le traitement par différentes concentrations de EECF (25, 50 et 100 μ g / mL) et CAPE à une concentration de 25 μ g / mL inhibe de manière significative la prolifération, la migration et la production de l'oxyde nitrique NO dans la lignée cellulaire MDA-MB-231 stimulée par le LPS. Au niveau moléculaire, ils ont prouvé cette inhibition de la prolifération cellulaire par l'évaluation de la voie de signalisation TLR4 qui joue un rôle crucial dans la lignée cellulaire

MDA-MB-231 du cancer du sein. Les molécules de la voie de signalisation TLR4 telles que TLR4, MyD88, IRAK4, TRIF NF κ B et p65 ont toutes été régulées à la baisse après traitement par EECP et CAPE. Ils ont également montré une activation de la caspase3 et la PARP pour induire l'apoptose cellulaire. Ces résultats signifient que l'EECP et son constituant principal CAPE ont inhibé la prolifération des cellules MDA-MB-231 du cancer du sein dans le microenvironnement inflammatoire via l'activation de l'apoptose et l'inhibition de la voie de signalisation TLR4. L'EECP et le CAPE peuvent avoir des perspectives prometteuses dans le traitement des tumeurs induites par l'inflammation (Chang et al., 2017).

En 2018, Kabała-Dzik et al. ont étudiés l'activité des flavonoïdes naturellement présents dans la propolis : Apigénine (API), Genistéine (GEN), Hesperidine (HES), Naringine (NAR) et la Quercétine (QUE) sur la prolifération et le cycle cellulaire dans les lignées cellulaires MDA-MB-231 et MCF-7. Une diminution de la viabilité cellulaire pour les deux lignées après un traitement par la GEN et la HES respectivement pendant 24h a été observée. Ils ont mesuré 0 % de la viabilité cellulaire après un traitement avec 50 μ M de HES ce qui indique que la GEN et la HES ont exercé une activité cytotoxique sur les deux lignées cellulaires. Ils ont montré une cytotoxicité induit par API sur les cellules MCF-7, évalué par le test MTT pendant 72h, ainsi la QUE était moins efficace sur les cellules MDA-MB-231 par rapport aux cellules MCF-7. Le traitement par l'API induit l'arrêt du cycle cellulaire en phase G2/M et en phase G0/G1 dans les lignées cellulaires MDA-MB-231 et MCF-7 respectivement. Ainsi la GEN a arrêté la prolifération des cellules MCF-7 en phase G0/G1 (Kabała-Dzik et al., 2018).

Au cours de la même année, onze flavonoïdes isolés de la propolis, ont été examinés pour leur cytotoxicité, effets sur l'induction de l'apoptose et leurs activités antioxydantes sur le cancer du côlon humain (HCT-116) et le cancer du sein humain (MDA-MB-231) par Vukovic et al.(2018). Les résultats de cette étude démontrent que les activités cytotoxiques des flavonoïdes pourraient dépendre du type de cellule utilisé, puisque la myricétine a présenté des activités cytotoxiques uniquement dans les cellules MDA-MB-231. De plus, L'inhibition sélective observée de la croissance cellulaire par la myricétine était en corrélation avec l'apoptose sélective induite dans les cellules MDA-MB-231. Les propriétés prooxydantes de la galangine, de la lutéoline et de la myricétine présentées 24 h après le traitement peuvent également être impliquées dans leur effet cytotoxique et leur capacité à induire l'apoptose. Globalement, ces flavonoïdes isolés de la propolis présentaient des effets cytotoxiques, pro-apoptotiques et, après une période de traitement prolongée, un potentiel antioxydant (Vukovic et al., 2018).

En 2019, Seyhan et ses collaborateurs ont évalué pour la première fois les effets anticancérigènes de différentes propolis, dont l'Argentine, la Chine et la Turquie, sur la lignée cellulaire de cancer du sein non agressive (BCCL) MCF-7 ainsi que sur les deux lignées cellulaires agressives SK-BR-3 et MDA-MB-231. L'analyse de la teneur des sept échantillons en composés phénoliques, plus particulièrement en flavonoïdes, a montré que la propolis d'origine turque était plus riches que les autres échantillons de propolis en termes de phénol / composés flavonoïdes. La propolis de turque a inhibé de manière significative la prolifération cellulaire de toutes les lignées BCCL évalués. D'après leurs résultats, la galangine et l'apigénine sont avérées être des inhibiteurs de la prolifération cellulaire contre la lignée MCF-7. Cependant, la quercétine et l'acide caféique ont également montré des effets antiprolifératifs sur les cellules MCF-7, mais à des doses plus élevées (Seyhan et al., 2019).

L'apigénine, identifiée comme 4',5,7-trihydroxyflavone (Figure 7), est un flavonoïde présent dans une variété de fruits (les oranges), de légumes (l'ail) et des plantes médicinales tels que la propolis et la camomille (Tsanova-Savova et Ribarova, 2013).

L'Apigénine a provoqué l'apoptose des cellules cancéreuses du sein humaines SKBR-3 avec un arrêt du cycle cellulaire à la transition G2/M du cycle cellulaire et des changements d'expression de p21 (Cip1) et CDC2. Des concentrations plus élevée d'Apigénine induit une augmentation dans l'expression de Bax, de cytochrome c et de p53 en aval (Choi et Kim, 2009). Suite à cela, l'apigénine a été testée sur les cellules cancéreuses du sein MCF-7. L'apoptose induite par l'apigénine était par une voie extrinsèque. Cela impliquait la régulation positive de caspase-8 et augmentation des cellules en phase G0/G1. L'Apigénine induit la p53 et inhibe la signalisation de STAT3 et du facteur nucléaire NF- κ B dans les Cellules de cancer du sein MCF-7 surexprimés l'HER2 (Seo et al., 2012).

L'apoptose dépendante de p53 a été induite par l'apigénine dans les lignées cellulaires T47D et MDA-MB-231. L'exposition à l'apigénine a augmenté les cellules en phase G2/M, l'expression de PARP clivé, caspase-3, p-CDC2, p21, de Bax et p53. Ces changements dépendaient de dosage de l'apigénine (Zhang et al., 2013).

Harrison et son équipe de recherche (2014) ont enregistré divers réactions induites par une dose subcytotoxique d'apigénine chez plusieurs lignées cellulaires de cancer du sein (MDA-MB-231, MBA-MB468, MCF-7 et SK-BR3). L'Apigénine a inhibé la prolifération des cellules MDA-MB-468 avec la production en excès des ROS et accumulation de cellules en

phase G2/M. Il y a également une réduction de phosphorylation de l'AKT (protéine kinase B) qui a causé l'apoptose des cellules cancéreuses du sein (Harrison et al., 2014).

Au cours de la même année, l'effet cytotoxique et apoptotique de l'Apigénine sur les cellules MCF-7 et les cellules normales MCF-10A ont été évalué par Bai et al., (2014). Le traitement par l'Apigénine a démontré une cytotoxicité sélective sur les cellules MCF-7, sans affecter les cellules non cancéreuses MCF-10A. Le résultat de test MTT indique une diminution de la viabilité cellulaire après un traitement par l'Apigénine à des concentrations croissantes de 20 à 60 mmol/L pendant 24h et 48h pour les cellules MCF-7, et pendant 24h pour les cellules MCF-10 A. Ainsi, des changements morphologiques au niveau des cellules traitées par rapport au contrôle ont été observés à l'aide d'AFM, ces cellules présentent une morphologie cellulaire ronde, des queues cellulaires rétrécies, et une perte de la motilité et la communication intracellulaire. L'effet apoptotique de ce composé a été déterminé par l'essai de Annexin V-FITC/ PI. Les expériences de coloration spécifique au DAPI montrent une segmentation des noyaux et une condensation de la chromatine à la périphérie de la membrane nucléaire des cellules traitées, ce qui indique que l'Apigénine peut modifier de manière significative la morphologie des noyaux des cellules MCF-7 à fin d'induire leurs apoptose. Au niveau moléculaire, les chercheurs ont prouvé que 80 mM de l'Apigénine peut induit efficacement l'apoptose via une production excessive des ROS dans les cellules MCF-7 (Bai et al., 2014).

C'est en 2017, que les mécanismes cellulaires sous-jacents de l'induction de l'arrêt du cycle cellulaire dans les cellules cancéreuses du sein par l'Apigénine ont été élucidés *in vitro* et *in vivo* par Tseng et ses collaborateurs. Les résultats ont montré que l'Apigénine à une concentration non apoptotique (40 uM) inhibe la prolifération cellulaire en induisant l'arrêt du cycle cellulaire à la transition G2/M dans la lignée cellulaire MDA-MB-231. L'analyse par immunoblotting a indiqué que l'Apigénine supprimait l'expression de la cycline A, de la cycline B et de la CDK1, qui contrôlent la transition de phase G2 à M dans le cycle cellulaire. De plus, l'apigénine a régulé positivement l'expression de p21WAF1/CIP1 et augmenté l'interaction de p21WAF1/ CIP1 avec l'antigène nucléaire de prolifération cellulaire (PCNA), qui inhibe la progression du cycle cellulaire. En outre, l'apigénine a significativement inhibé l'activité de l'histone désacétylase (HDAC) et induit l'acétylation de l'histone H3. Un essai ultérieur d'immunoprécipitation de la chromatine (ChIP) a indiqué que l'apigénine augmentait l'acétylation de l'histone H3 dans la région du promoteur p21WAF1/CIP1, entraînant l'augmentation de la transcription p21WAF1/CIP1. *In vivo*, dans un modèle de xéno greffe

tumorale, l'apigénine a efficacement retardé la croissance tumorale. Dans ces tumeurs traitées à l'apigénine, il a été observé des réductions des niveaux de cycline A et de cycline B et des augmentations des niveaux de p21WAF1/CIP1 et histone acétylée H3. Ces résultats démontrent pour la première fois que l'apigénine peut être utilisée dans la prévention et le traitement du cancer du sein par régulation épigénétique (Tseng et al., 2017).

En 2018, Hasani et son groupe ont effectué une étude entreprise sur les propriétés adjuvantes potentielles des flavonoïdes : l'apigénine et la rutine pour promouvoir l'activité anticancéreuse induite par le tamoxifène en utilisant les lignées cellulaires de cancer du sein ER α ⁺ MCF-7. Des cellules cancéreuses MCF-7 et des cellules mammaires non transformées MCF-10A ont été traitées séparément avec l'apigénine, la rutine, le tamoxifène ou la combinaison de chacun des flavonoïdes avec le tamoxifène. L'activité anti-proliférative et les concentrations respectives de CI50 ont été déterminé à l'aide du test MTT. Le mécanisme mis en jeu dans l'activité antiproliférative a été déterminé en utilisant la coloration morphologique à l'annexine V-FITC et les tests de fragmentation de l'ADN. Les effets sur les gènes suppresseurs de tumeur (p53 et PTEN) et les gènes liés au cycle cellulaire (p21, CDK1 et la cycline B1) ont été déterminées par dosage QuantiGene Plex. Les résultats de cette étude ont montré que les cellules MCF-7 étaient plus sensibles à la fois à l'apigénine et à la rutine par rapport aux cellules non cancéreuses MCF-10A, alors que les deux lignées cellulaires étaient sensibles au tamoxifène. De plus, l'Apigénine et la rutine ont amélioré l'effet antiprolifératif du tamoxifène dans les cellules MCF-7. Leurs résultats indiquent également que le mécanisme antiprolifératif de l'apigénine et de la rutine est médié par des signaux d'apoptose. Dans les cellules MCF-7, les gènes suppresseurs de tumeurs (p53 et PTEN) et les gènes liés au cycle cellulaire (p21 et CDK1) étaient régulés à la hausse par l'apigénine et la rutine, contrairement au tamoxifène. L'apigénine et la rutine ont induit l'arrêt du cycle cellulaire dans la transition G2/M et l'apoptose dans les cellules MCF-7 via la voie p53 dépendante. En conclusion, les deux flavonoïdes sont suggérés comme agents adjuvants potentiels pour améliorer l'efficacité du tamoxifène dans le traitement du cancer du sein positif aux récepteurs d'œstrogènes ER α ⁺ (Hasani et al., 2018).

Une année plus tard, Lee et Cho, (2019) ont étudié l'effet anticancéreux de l'apigénine sur les cellules MDA-MB-231. D'abord, la cytotoxicité de l'apigénine vis-à-vis ces cellules a été analysée par dosage MTT. Ensuite, le cycle cellulaire et les effets apoptotiques de l'apigénine ont été examinés et le mécanisme moléculaire sous-jacent à son activité anticancéreuse a été exploré. Les chercheurs ont révélé que l'apigénine a inhibé la croissance des cellules de

manière dose-dépendante, corrélant avec l'arrêt du cycle cellulaire à la transition G2/M ainsi qu'une augmentation de l'apoptose précoce. L'effet inhibiteur du cycle cellulaire était fortement associé à l'augmentation de l'expression de p21 et à la diminution de l'expression de CDK6, cycline D1 et cycline B1. L'induction de l'apoptose par l'apigénine a été associée à la régulation positive de l'expression de la PARP clivée et des caspase-3, -7 et -9 clivées (Lee et Cho, 2019).

Au cours de l'année 2019, Hee Lee et ses collaborateurs, ont élucidé *in vitro* et *in vivo* que l'apigénine inhibe de manière significative la production d'IL-6 à partir des cellules MDA-MB-231 de manière dose-dépendante. Les voies de signalisation JAK/STAT3 et PI3K/Akt liées à l'expression de l'IL-6 ont été impliquées dans la progression du cancer du sein dans la lignée MDA-MB-231 ce qui suggérant la corrélation positive entre l'expression de l'IL-6 et le caractère invasif des cellules tumorales. D'après leurs résultats, ils ont révélé que le blocage d'expression de l'IL-6 peut inhiber la croissance et les métastases du cancer du sein *in vivo* à l'aide d'un modèle xénogreffe de souris. Le blocage de l'expression de l'IL-6 a significativement retardé la croissance des dérivés de MDA-MB-231 et diminué l'expression des protéines pSTAT3, pERK, PI3K et pAkt (Lee et al., 2019).

L'apigénine a été examinée pour son activité anticancéreuse en profondeur dans les cellules MCF-7 par Shendge et al. (2021) à l'aide d'un test de viabilité cellulaire, une analyse du cycle cellulaire, une coloration à l'annexine-V-FLUOS, une induction de ROS, une analyse morphologique et une analyse d'expression protéique par le western blot. L'apigénine a montré une cytotoxicité sélective sur les cellules MCF-7 avec une CI50 56,72 μM , tandis qu'une cytotoxicité négligeable a été observée sur les cellules WI-38. En outre, l'analyse de la cytométrie en flux a montré que l'apigénine a provoqué un arrêt dans le cycle des cellules MCF-7 dans la phase G2/M suivi d'une apoptose dépendante de la dose. De plus, les résultats de la microscopie confocale ont confirmé l'élévation des ROS intracellulaires et la fragmentation nucléaire dans les cellules MCF-7 traitées à l'apigénine. Les analyses par western blot ont montré une augmentation de l'expression des protéines régulatrices du cycle cellulaire, impliquent l'expression de p53, du rapport Bax/Bcl-2, une activation des caspases et un clivage de PARP. Enfin, l'Apigénine a prouvé son potentiel anticancéreux contre le cancer du sein humain par la régulation de la voie de signalisation p53 et la voie de caspase-cascade (Shendge et al., 2021).

Plus récemment, Pham et son équipe de recherche, (2021) ont élucidé le potentiel thérapeutique de l'Apigénine dans le traitement des cancers du sein ER-positifs, résistants à l'hormonothérapie. Pour atteindre cet objectif, ils ont surexprimé de manière stable la forme constitutivement active de la protéine Akt dans les cellules MCF-7 (appelée clone MCF-7/Akt). La prolifération des cellules MCF-7/Akt est partiellement indépendante de l'œstradiol (E2) et présente une réponse incomplète à l'agent anti-œstrogène 4-hydroxytamoxifène, démontrant la résistance de ces cellules à l'hormonothérapie. Dans cette étude, l'équipe de recherche a révélé que l'Apigénine exerce un effet antiprolifératif sur le clone MCF-7/Akt. En outre, l'Apigénine inhibe l'effet prolifératif de l'E2 en induisant un arrêt du cycle cellulaire en phase G2/M et une apoptose. Au niveau de mécanisme moléculaire de son activité, l'Apigénine inhibe la voie de signalisation Akt/FOXM1 en diminuant l'expression de FOXM1, un facteur de transcription clé impliqué dans le cycle cellulaire. L'Apigénine modifie également l'expression des gènes régulés par FOXM1, y compris les gènes liés au cycle cellulaire, en particulier dans le clone MCF-7/Akt. En conclusion, leurs résultats renforcent le potentiel thérapeutique de l'Apigénine pour le traitement du cancer du sein présentant une résistance au traitement endocrinien (Pham et al., 2021).

La quercétine (3,3',4',5,7-pentahydroxyflavone) (Figure 7) est un composé appartenant à la famille des flavonoïdes (Vargas et al., 2010). Au cours des dernières années, de nombreuses recherches ont confirmé qu'une dose raisonnable de quercétine a une variété de fonctions biologiques, telles que des effets anti-inflammatoires, antioxydants et anticancéreux (Li et al., 2016).

Dechsupa et al en 2007, ont étudié l'activité inductrice de l'apoptose de la quercétine *in vivo* contre les cellules MDA-MB 435 invasives et négatives pour le récepteur des œstrogènes, xénogreffées chez la souris nude athymique. Les résultats de cette étude ont clairement démontré que ce composé présentait des activités induisant l'apoptose dans un système de culture cellulaire. Le traitement par la quercétine à une concentration de 20 mg/mL, peut induire la mort cellulaire par apoptose de 40 ± 5 %, ce qui a été déterminé par scintigraphie au ^{99m}Tc -Annexine V et coloration histologique. Ce composé présentait des activités apoptotiques à la fois dans les systèmes de culture cellulaire et dans les souris xénogreffées nues (Dechsupa et al., 2007).

Une autre équipe de chercheur a examiné l'induction de la mort cellulaire programmée et l'arrêt du cycle cellulaire par la quercétine dans les cellules de cancer du sein humain. Le

traitement à la quercétine a arrêté le cycle cellulaire en phase G2/M et diminuer l'expression de p21CIP1/WAF1 dans les cellules MCF-7 (Choi et al., 2001). Cela a été suivi d'une étude sur les effets antiprolifératifs de la quercétine chez une autre lignée cellulaire cancéreuses du sein humain MDA-MB-453. Semblable aux cellules MCF-7, il a été démontré un arrêt du cycle cellulaire et une induction de l'apoptose dans les cellules MDA-MB-453. En outre, une dégradation de l'expression de Bcl-2 et de caspase-3 dans les cellules cancéreuses traitées par la quercétine conduisant finalement à la mort cellulaire (Choi et al., 2008).

Il a également été démontré que la quercétine a diminué la viabilité des cellules MCF-7 d'une manière dose-dépendante avec une CI50 d'environ 92,4 μ M pendant 48 h. L'analyse du cycle cellulaire a révélé que l'arrêt de la phase S induit par la quercétine dans les cellules MCF-7 s'accompagnait d'une altération de diverses protéines régulatrices du cycle cellulaire. Ils ont constaté une diminution de l'expression des protéines CDK2, cyclines A et B avec une augmentation des protéines p53 et p57. Après incubation avec la quercétine pendant 48 h, les cellules MCF-7 ont subi une mort cellulaire apoptotique par la diminution des niveaux de protéine Bcl-2 et du potentiel membranaire mitochondriale $\Delta\Psi_m$ et augmentation des caspase-6, -8 et -9 activés. De plus, la quercétine a augmenté les niveaux de la protéine AIF libérée des mitochondries aux noyaux et la translocation de la protéine GADD153 du réticulum endoplasmique aux noyaux. Ces données montrent que la quercétine induit l'apoptose par une activation directe de la cascade des caspases de la voie mitochondriale dans les cellules MCF-7 (Chou et al., 2010).

Deng et ses collaborateurs, (2013) ont décrit les effets antiprolifératifs de la quercétine contre les cellules MCF-7. Le traitement à la quercétine a entraîné des variations dans l'expression de l'ARNm de la survivine et l'arrêt du cycle cellulaire en phase G0/G1 dans les cellules MCF-7. Tous ces effets induits par la quercétine dépendaient de la concentration et du temps d'exposition (Deng et al., 2013).

L'arrêt du cycle cellulaire observé à différentes phases pourrait être dû à l'inhibition de différents points de contrôle du cycle cellulaire protéines par la quercétine. Dans une étude menée par Ranganathan et al.(2015), il a été rapporté que l'incubation de la lignée cellulaire MCF-7 avec la quercétine conduit à l'arrêt du cycle cellulaire en phase G1 et réduction de l'expression de la protéine cycline D1, qui est un point de contrôle efficace pour franchir cette étape (Ranganathan et al., 2015).

Dans une autre étude, par la mesure de ($\Delta\Psi_m$), Bcl2 et la perte de Bax, il a été indiqué que la quercétine est capable pour induire l'apoptose dans les cellules de cancer du sein BT-474 cellules (même en présence d'inhibiteurs). Par conséquent, il a été trouvé que la quercétine induit le mécanisme apoptotique caspase-dépendant dans les cellules BT-474 (Seo et al., 2016).

Nguyen et al.(2017) ont élucidés pour la première fois que la quercétine était capable de réguler l'activité de Foxo3a via l'augmentation de niveau de Foxo3a nucléaire dans les cellules de cancer du sein triple négatifs (TNBC), avec une augmentation de FasL qui est un gène pro-apoptotique, est également connu sous le nom de gène cible de Foxo3a. De plus, ils ont montré que la quercétine augmente l'expression de FasL, P53, GADD45, P21 et FOXO, qui sont impliqués dans la régulation de l'apoptose et l'arrêt du cycle cellulaire, dans une lignée cellulaire MDAMB-231. À cet égard, la quercétine augmente l'apoptose et l'arrêt du cycle cellulaire via l'axe JNK-Foxo3a, en augmentant l'activité de la protéine de signalisation Foxo3a et son amont (JNK) qui sont des régulateurs apoptotiques et du cycle cellulaire (Nguyen et al., 2017).

L'étude de Khorsandi et son équipe a prouvé le rôle de la quercétine dans la suppression de la croissance des cellules MCF-7, l'induction de l'apoptose par l'amélioration de Bax et la réduction de Bcl2, et la stimulation des voies de signalisation apoptotique (Khorsandi et al., 2017).

Le cotraitement de quercétine avec rhTRAIL (un agent thérapeutique dérivé de cytokine TRAIL qui induit l'apoptose des cellules cancéreuses par activation des récepteurs de mort membranaire DR4 et DR5) a démontré que la quercétine en régulant à la hausse les caspases 7 et 8, le cytochrome C cytosolique, PARP clivé et la régulation négative de Bid, contribuent à l'amélioration de l'apoptose médiée par rhTRAIL à la fois par la voie intrinsèque et extrinsèques. Ce cotraitement est efficace pour les cancers du sein hormono-dépendants et triples négatifs et aussi pour améliorer l'ubiquitination et la dégradation médiée par le protéasome de c-FLIPL par la quercétine. Il a été présenté comme un nouveau mécanisme sous-jacent pour faciliter la sensibilité accrue de rhTRAIL et réguler à la baisse la forme longue de c-FLIP (c-FLIPL), l'inhibiteur de la caspase 8 (Manouchehri et al., 2018).

La naringinine (4',5,7-trihydroxyflavanone 7-rhamnoglucoside) est un bioflavonoïde naturel de la propolis qui a de nombreuses propriétés médicinales et pharmacologiques (Caglayan, 2019). La naringénine (favanone), contenant trois groupes fonctionnels hydroxy au carbone

4', 5 et 7, se trouve dans ses deux formes aglycol «naringénine» et sa forme glycosidique «la naringine », qui a un fragment néohespéridose disaccharide supplémentaire attaché par liaison glycosidique (Koopman et al. 2012).

Plusieurs études ont montré que la naringénine est capable d'induire l'inhibition de la croissance et de la migration de divers types de cellules cancéreuses comme le carcinome épidermoïde, le carcinome hépatocellulaire humain, le cancer de la vessie et le cancer du sein (Ahamad et al., 2014).

En 2019, Wang et al. ont estimé l'effet antitumoral de la naringénine sur les cellules de cancer du sein humain triple négatif. Les tests MTT et LDH ont été utilisés pour investiguer l'effet de la naringénine sur la viabilité des cellules MDA-MB-231. Les chercheurs ont révélé que la naringénine réduit la viabilité cellulaire via l'arrêt du cycle cellulaire dans la phase G2. Le traitement à la naringénine n'influence pas le cycle cellulaire uniquement mais également induit l'apoptose dans une manière dose dépendante. De plus, le traitement par la naringénine augmente significativement les caspases, 3 et 9 activés. Pris ensemble, ses résultats indiquent que la naringénine exerce une activité anticancéreuse contre le cancer du sein triple négatif via l'arrêt du cycle cellulaire et l'induction de l'apoptose (Wang et al., 2019).

Une étude réalisée par Zhao et son équipe (2019), a démontré que la naringénine inhibe la migration des cellules cancéreuses du sein via l'inflammation et la voie de signalisation apoptotique, dans le modèle *in vitro* contre les cellules MDA-MB-231, et le modèle animal *in vivo* de cancer du sein induit par 7,12-diméthylbenz[a]anthracène (DMBA). *In vitro*, l'effet cytotoxique de la naringénine a été évalué par le test MTT. Les altérations du cycle cellulaire et de l'apoptose ont été évaluées par cytométrie en flux. Les résultats de cette étude suggèrent que la naringénine induit un arrêt du cycle cellulaire dans la transition G0/G1 à des faibles concentrations après 24h du traitement. *In vivo*, ils ont constaté une diminution de l'activité de SOD, GR, GPx et CAT dans le tissu tumoral de la glande mammaire en raison d'un système antioxydant endogène réduit, et un traitement à la naringénine significativement a amélioré les niveaux d'antioxydants endogènes en inhibant la formation des radicaux libres ou réduire le stress oxydatif. De plus, le niveau d'expression de Bax était extrêmement faible dans le groupe de rats avec tumeur mammaire induite par le DMBA, et le traitement à la naringénine a augmenté l'expression de Bax dans le cytoplasme de tissus tumoraux de la glande mammaire dans une manière concentration-dépendante. Le traitement à la naringénine a permis de restaurer les marqueurs pro-apoptotiques et anti-apoptotiques, augmentant

l'apoptose. Une augmentation dans les marqueurs d'apoptose à médiation mitochondriale : Apaf-1, VDAC et du cytochrome c, et une réduction de la procaspase-9, ont été observés chez les rats inoculés au DMBA. Le traitement à la naringénine fournit une protection contre ceux-ci et augmente l'apoptose dans les tissus cancéreux uniquement (Zhao et al., 2019).

En 2020, il a été rapporté que la naringénine améliore l'effet anticancéreux du cyclophosphamide contre les cellules MDA-MB-231 à travers le ciblage de la voie de signalisation STAT3. Les résultats ont montré que la naringénine déclenche l'apoptose et diminue considérablement la viabilité cellulaire. En outre, sa co-administration avec le cyclophosphamide a amélioré ses propriétés anti-tumorales. De plus, la naringénine a augmenté l'expression de Bax tout en diminuant l'expression de Bcl-2. Les caspases 3 et 9 ont été activées par la naringénine, une influence qui a été augmentée via le cyclophosphamide. Les études d'amarrage ont révélé une interaction entre la naringénine et STAT3 qui a été confirmée via l'atténuation de la phosphorylation de STAT3 après le traitement des cellules avec de la naringénine. De plus, la naringénine a montré la capacité de supprimer la fonction de l'IL-6 en modulant l'expression des gènes associés à l'apoptose. Dans l'ensemble, ces résultats ont indiqué qu'une combinaison de Naringénine-cyclophosphamide altère la signalisation de la prolifération et induit l'apoptose à une plus grande mesure que l'un ou l'autre composé seul et peut servir de régime chimiothérapeutique puissant pour le traitement du cancer du sein (Noori et al., 2020).

Naringine, un flavanone glycoside formé à partir de la flavanone naringénine et le disaccharide néohesperidose, est l'un des principaux composants actifs des plantes médicinales chinoises, comme *Drynaria fortunei* (Kunze), *Citrus aurantium L.* (CA) et *Citrus medica L.* (CM) (Zhang et al. 2014 ; Yin et al. 2015). Il est également présent dans les agrumes (Wong et al. 2013) et donne un goût amer aux jus d'agrumes (Chtourou et al. 2015).

C'est en 2013, que Li et al. ont étudié le potentiel antitumoral de la naringine dans la lignée cellulaire TNBC triple négative (ER- /PR- /HER2-) et une tumeur de xéno greffe de souris. Ils ont observé un arrêt du cycle cellulaire en phase G1 dans les cellules TNBC après un traitement par la naringine via la diminution de l'expression de la survivine qui est impliquée dans le contrôle de la survie cellulaire, la régulation de la mitose, l'angiogenèse et la dissémination métastatique en inhibant la voie de signalisation β -caténine (un composant clé de la voie de signalisation Wnt/ β -caténine, peut interagir avec la famille de facteurs de transcription TCF/LEF et activer la transcription des gènes cibles en aval) ainsi

l'augmentation de p21 qui est connu sous le nom de WAF1 et un puissant inhibiteur de la kinase dépendante de cycline (CDK), ce dernier peut se lier et inhiber les complexes cycline D/CDK4 et la cycline E/CDK2, par conséquent l'arrêt du cycle en phase G1 (Li et al., 2013).

La galangine (3,5,7-trihydroxyflavone) (figure 7), un bioflavonoïde naturel, présent en forte concentration dans le rhizome d'*Alpinia officinarum* (Hance) (Zou et al., 2018). Il a été rapporté que la galangine, un constituant principale de la propolis, joue un rôle suppressif de prolifération dans diverses tumeurs (Ren et al., 2016).

Murray et ses collaborateurs, (2006) ont rapporté l'activité de la galangine contre la croissance de la lignée cellulaire Hs578T du cancer du sein humain. Ils ont révélé une induction d'apoptose de manière dose-dépendante combiné avec la suppression de l'activité transcriptionnelle AhR-dépendante dans les cellules Hs578T. De plus, ils ont montré un arrêt du cycle cellulaire à la transition G0/G1 et une dégradation de cyclines D3, E et après traitement à la galangine conduisant à lyse des cellules Hs578T (Murray et al., 2006).

Un autre travail de recherche plus récent réalisé par Liu et al. (2018), visait à étudier le mécanisme moléculaire de l'inhibition de la prolifération et l'induction de l'apoptose par la galangine contre les cellules cancéreuses du sein humain MCF-7. Ils ont révélé dans leurs résultats que la galangine inhibe la viabilité cellulaire, et augmente significativement l'expression des protéines proapoptotiques (Bax) et diminue l'expression des antiapoptotiques (Bcl-2) d'une manière dépendante de la concentration. Pendant ce temps, l'expression de caspases clivés (-9, -8, -3), des protéines Bid et Bad a été augmenté de manière significative tandis que l'expression des protéines p-PI3K et pAkt diminuait. De plus, les niveaux de protéines de la cycline D3, de la cycline B1, CDK1, CDK2 et CDK4 étaient régulés à la baisse opposant aux niveaux d'expression de p21, p27 et p53 qui étaient régulé à la hausse de manière significative (Liu et al., 2018).

La génistéine (figure 7) est l'une des nombreuses isoflavones très connues et qui se trouve dans différentes graines de soja et de produits à base de soja, et fait partie de la composition chimique de la propolis (Ronis, 2016). Le nom chimique de la génistéine est 4',5,7-trihydroxyisoflavone. Il a été révélé son potentiel pour l'induction d'apoptose, l'arrêt du cycle cellulaire ainsi que des effets antiangiogéniques, antimétastatiques et anti-inflammatoires (Tuli et al., 2019).

La g nisteine a inhibé la viabilité des cellules MDA-MB-231 du cancer du sein de manière dépendante du temps. Les résultats de la coloration Hoechst 33258 ont montré des changements morphologiques apoptotiques typiques des cellules MDA-MB-231 après traitement par la g nisteine pendant 36 h. Les niveaux d'expression de Bcl-2, EGFR, Akt, p-Akt, ERK, p-ERK étaient significativement régulés négativement dans le groupe de cellules traités par rapport aux témoins. Alors que l'expression de Bax, la caspase-3 était significativement régulée positivement. Il a été observé que p-Akt (Akt phosphorylé)  tait significativement activé après le traitement de l'insuline activatrice d'Akt, cependant, significativement diminué lorsqu'elle est traitée avec de la g nisteine. Ces résultats désignent que la g nisteine pourrait inhiber la croissance des cellules MDA-MB-231 du cancer du sein triple négatif et induire l'apoptose, ce qui implique la régulation de la voie de signalisation EGFR/PI3K/Akt (Wei et al., 2017).

Une année plus tard, Ye et son équipe de recherche, ont examiné la fonction antitumorale de la g nisteine en supprimant l'expression de la protéine Skp2 -s'est avérée améliorer de manière critique la pathog nese de plusieurs cancers humains- contre les cellules MDA-MB-231 et SKBR3. Les résultats démontrent que la g nisteine a inhibé de manière significative la prolifération, l'invasion et la migration des deux lignées cancéreuses mammaires. De plus, le traitement à des doses de 20 et 40 μM de g nisteine pendant 48 h a également induit une apoptose marquée et un arrêt typique du cycle cellulaire dans la transition G2/M. Mécaniquement, le traitement à la g nisteine a été identifié comme provoquant une régulation négative significative de Skp2. Deux suppresseurs de tumeur essentiels, p21 et p27, ont été régulés positivement dans les cellules cancéreuses du sein traitées à la g nisteine. Ces résultats prises ensembles permettent de déduire que la g nisteine exerce son effet suppresseur de tumeur au moins partiellement via l'inhibition de Skp2 et la promotion de ses cibles en aval p21 et p27. Par conséquent, l'inactivation de Skp2 par la g nisteine peut être une approche prometteuse pour le traitement du cancer du sein (Ye et al., 2018).

En 2020, Ikawati et al. ont élucidé que la g nisteine (Gen) améliore les activités cytotoxiques et antimigratoires de la doxorubicine (Dox) contre les cellules métastatiques de cancer du sein triple négatif 4T1, par arrêt du cycle cellulaire et génération des ROS. Les résultats de cette étude montrent que la g nisteine a présenté des effets cytotoxiques en fonction de la dose et du temps avec une valeur IC50 de 50 μM . La g nisteine en combinaison avec Dox a amélioré l'effet inhibiteur de croissance en 48 heures et a provoqué une augmentation de l'arrêt en phase G2/M, ainsi que de l'apoptose. Le traitement à la g nisteine seul a augmenté l'expression

de la cycline B qui peut empêcher les cellules d'entrer en anaphase. De plus, le traitement par Gen seul a inhibé la migration cellulaire jusqu'à 45 % en 24 heures. Une combinaison de Gen avec la Dox a diminué les activités de la MMP-9 et le niveau d'expression de Rac1, montrant ainsi la puissance de Gen en tant qu'agent antimigratoire. Conformément à l'effet inhibiteur de croissance, Gen a également considérablement stimulé la production cellulaire d'espèces réactives de l'oxygène (ROS). En conclusion, la génistéine et les produits naturels contenant la génistéine ont une puissance anticancéreuse pour être développés en combinaison aux agents thérapeutiques (cochimiothérapeutiques) qui pourraient surmonter les métastases cancéreuses (Ikawati et al., 2020).

La chryisine (5,7-dihydroxyflavone) (figure 7) est une flavone naturelle qui a une grande importance médicale (Eldutar et al., 2017; Kandemir et al., 2017a). Elle est caractérisée par un grand pouvoir d'élimination des radicaux libres en raison des groupements hydroxyles en cinquième et septième positions (Mantawy et al., 2014). Elle possède aussi des propriétés anti-inflammatoires (Kandemir et al., 2017a) et anti-apoptotiques (Eldutar et al., 2017).

C'est en 2016 que Samarghandian et al. ont montré que la chryisine empêchait la croissance et la viabilité des cellules cancéreuses du sein MCF-7, mesuré par le test MTT, de manière dose-dépendante (20 μ M). Ainsi la toxicité cellulaire par la chryisine induit l'inhibition de la prolifération cellulaire et l'induction de l'apoptose, vérifiée par l'annexin V, dans les cellules MCF-7 traitées (Samarghandian et al., 2016).

Trois ans plus tard, Roy et al. (2019) ont découvert les effets de la chryisine sur la même lignée cellulaire, *in vitro* et *in vivo*. Les études *in vitro* comprenaient la viabilité cellulaire, l'analyse du cycle cellulaire, la fragmentation de l'ADN et l'analyse des marqueurs par western blot. Les résultats obtenus indiquent une diminution de la viabilité cellulaire et une augmentation de la fragmentation d'oligonucléosome par coloration DAPI et cela indique que la chryisine réduit la prolifération cellulaire et induit l'apoptose via l'augmentation de l'expression de p53 et Bax et en diminuant la Bcl2. Ils ont trouvé que la chryisine induit un pourcentage élevé dans les cellules MCF-7 et provoque un arrêt des cellules dans la Phase G0/G1 du cycle cellulaire. De plus, le traitement par chryisine module les voies de signalisation, y compris mTOR, VEGF et p53 dans les cellules MCF-7. La toxicité aiguë et subaiguë a été étudiée chez le rat atteint au cancer du sein induit par DMBA, pour déterminer les doses thérapeutiques. L'analyse histopathologique après 24 semaines d'étude de cancérogenèse chez les rats traités au DMBA a montré une réparation substantielle des lésions

hyperplasiques par la chryisine. L'analyse immunohistochimique a révélé une augmentation des niveaux de Bax et p53 et une diminution des niveaux des protéines Bcl2. Le test TUNEL a montré une augmentation de l'indice d'apoptose chez les rats traités à la chryisine par rapport au témoin cancérigène (Roy et al., 2019).

Le kaempférol est un flavonoïde qui peut être extrait de divers fruits et légumes (Chen et Chen, 2013). En médecine traditionnelle, il a été utilisé pour traiter de nombreux troubles, et ses multiples effets biologiques, notamment antitumoral, anti-inflammatoire et antioxydantes ont attiré l'attention de chercheurs (Devi et al., 2015).

Une étude vise à explorer l'effet du kaempférol (Kaem), sur les cellules cancéreuses du sein *in vitro* et *in vivo* a été réalisé par le groupe de Kim en 2016. Les chercheurs ont examiné ses effets antiprolifératifs sur la croissance cellulaire induite par le triclosn (TCS) dans des cellules de cancer du sein MCF-7. Ils ont étudié chaque action de 17β -estradiol (E2), TCS et Kaem et leur effet combiné sur la prolifération des cellules de cancer du sein MCF-7 à l'aide d'un modèle cellulaire *in vitro* et un modèle de souris xéno greffe *in vivo*. Le TCS a favorisé la viabilité cellulaire des cellules MCF-7 via le récepteur des œstrogènes (ER α) tout comme le E2, tandis que le kaempférol a supprimé de manière significative la croissance cellulaire induite par E2 ou TCS.

In vitro, le traitement des cellules avec le TCS a régulé positivement les expressions protéiques de la cycline D1, E et de la cathepsine D, tout en régulant négativement l'expression de p21 et Bax. Kaem a inversé les expressions géniques induites par le TCS d'une manière opposée. La phosphorylation de IRS-1, AKT, MEK1/2 et ERK a été augmenté par le TCS, indiquant que le TCS a induit la prolifération des cellules MCF-7 via la voie de signalisation ER non génomique associée à l'IGF-1R. Kaem a présenté une activité antagoniste sur cette signalisation en régulant négativement l'expression protéique de pIRS-1, pAkt et pMEK1/2 promue par E2 ou TCS.

Dans un modèle murin xéno greffe *in vivo*, la croissance tumorale a été induite par un traitement avec E2 ou TCS, qui a été identifié dans la mesure du volume tumoral, de coloration à l'hématoxyline / Eosine, bromodésoxyuridine et dosage immunohistochimique. La croissance des tumeurs mammaires induite par E2 ou TCS a été inhibée par un co-traitement avec Kaem, ce qui est cohérent avec les résultats *in vitro*. Pris ensemble, ces résultats ont révélé que Kaem a un effet anticancéreux contre l'activité pro-cancéreuse de l'E2

ou du TCS, un xénoestrogène, dans le cancer du sein et peut être suggéré comme un agent important pour neutraliser le risque de cancer du sein causé par le TCS.

En conclusion, le TCS a induit la prolifération du cancer du sein par régulation de l'expression du cycle cellulaire, de l'apoptose et des gènes liés aux métastases via la signalisation ER non génomique associée à la signalisation IGF-1R comme le montre la figure 8. Au contraire, le kaempférol a révélé une activité antiproliférative contre le cancer du sein en supprimant la progression du cancer induite par TCS et E2 en agissant comme un antagoniste pour la signalisation ER et IGF-1R (Figure 8). (Kim et al., 2016).

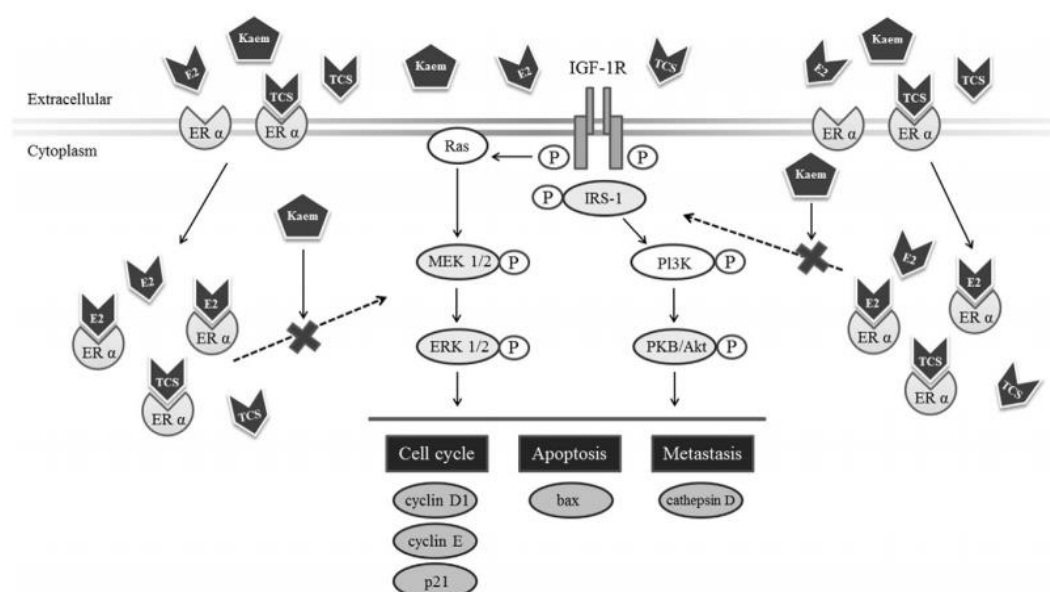


Figure 8 : Activité antiproliférative de Kaem dans le cancer du sein œstrogène-dépendant traité avec E2 ou TCS (Kim et al., 2016).

Zhu et Xue ont étudié comment le kaempférol inhibe la croissance des cellules cancéreuses de sein. Leurs résultats du test MTS ont montré que le kaempférol inhibe la prolifération cellulaire, et que la lignée cellulaire MDA-MB-231 triple négatif (TNBC) était plus sensible à ce composé que les cellules BT474 (ER+). Un traitement au kaempférol pendant 48 h présente une réduction significative de la population de cellules en phase G1, et une augmentation de la population de cellules en phase G2 de façon marquée, ce qui indique que le kaempférol a contribué à l'induction de l'arrêt du cycle cellulaire en G2/M. Le kaempférol a également induit l'apoptose à travers des dommages à l'ADN, et le clivage des caspases 9 et 3 (Zhu et Xue, 2019).

La myricétine (3, 5, 7, 3', 4', 5'-hexahydroxyflavone) (figure 7) est un flavonol naturel possédant une activité anticancéreuse (Zhou et al., 2019). La myricétine inhibe la prolifération des cellules cancéreuses (Jose et al., 2016) et favorise l'apoptose (Seydi et al., 2016). Les propriétés inductrices d'apoptose par la myricétine sont rapportées par plusieurs recherches.

L'étude de Jiao et son équipe (2016) a élucidé l'effet anticancéreux de myricétine sur les cellules MCF-7 et exploré les mécanismes d'action mises en jeux. La myricétine supprime la viabilité cellulaire des cellules MCF-7 de manière temps et dose-dépendante. En particulier, la suppression de la viabilité cellulaire était évidente après traitement avec 80 μM de myricétine pendant 12 h, 20-80 μM pendant 24 h et 10-80 μM pendant 48 h. Il a été observé que 40 μM de myricétine augmentaient significativement le taux d'apoptose des cellules MCF-7 par rapport au groupe témoin. La myricétine induit l'apoptose en affectant à la fois plusieurs voies de signalisation. D'une part, la myricétine a inhibé significativement l'expression protéique de PAK1, MEK1/2, pERK1/2, cycline D1 et de PCNA à une concentration de 40 μM . De l'autre part, à la même concentration, elle a activé significativement l'expression protéique de Bax et de GSK3 β (protéine suppresseur de tumeur) conduisant donc à la mort des cellules MCF-7 par apoptose (Jiao et Zhang, 2016).

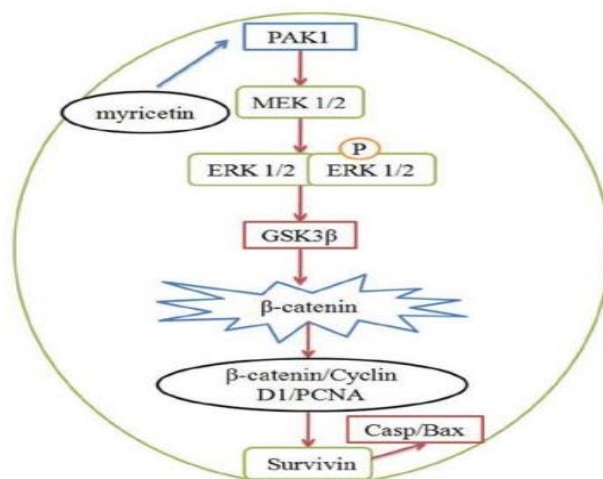


Figure 9 : La myricétine supprime PAK1 par p21 chez cellules MCF-7 via la signalisation en aval de la β -catenin (Jiao et Zhang, 2016).

En 2020, Knickle et al. ont démontré que la myricétine a inhibé la croissance des cellules de carcinome mammaire de souris 4T1 et E0771. La réduction de la croissance des cellules 4T1 et E0771 traitées par ce composant résultant de l'induction de l'apoptose qui a été associée

avec rupture de la membrane externe des mitochondries. L'apoptose a été empêchée par l'antioxydant N-acétylcystéine, ce qui indique que la cytotoxicité était le résultat d'un stress oxydatif causé par l'accumulation des ROS. Ces résultats indiquent que la myricétine induit l'apoptose médiée par le stress oxydatif dans les cellules cancéreuses mammaires (Knickle et al., 2020).

Au cours de la même année, Soleimani et Sajedi ont réalisé une étude visant à évaluer les effets apoptotiques de la myricétine sur les cellules cancéreuses du sein T47D et son mécanisme d'action. Ils ont révélé que les taux d'expression des gènes apoptotiques: caspase-3, caspase-8, caspase-9, le ratio Bax/Bcl-2 ainsi que l'expression des gènes P53, BRCA1, GADD45 ont été significativement augmentés après traitement des cellules avec la myricétine. Par conséquent, la myricétine peut exercer ses propriétés apoptotiques sur les cellules T47D à travers la voie BRCA1-GADD45 (Soleimani et Sajedi, 2020).

Le cardanol, un composé phénolique trouvé dans les membres de la famille des anacardiés (Anacardiaceae), intervenant dans la composition chimique de la propolis. Ce composé a été associée à divers effets biologiques, tels que des activités antiprolifératives, antimicrobiennes et antioxydantes (Teerasripreecha et al., 2012).

Des chercheurs ont évalué les effets moléculaires du cardanol isolé de la propolis thaïlandaise sur la lignée cellulaire dérivée du cancer du sein BT-474. Le traitement au cardanol induisait une cytotoxicité dose et temps dépendante ainsi qu'un rétrécissement des cellules et des modifications morphologiques. Il a également modifié l'expression des niveaux de transcription des gènes impliqués dans le contrôle de l'apoptose : augmentation de l'expression de DR5 et Bcl-2 et diminution de Mcl-1, MADD et c-FLIPP. Et les gènes impliqués dans la division cellulaire via l'augmentation de p21 et E2F1 et diminution de l'expression de la cycline D1, de la cycline E, CDK4 et CDK2. En plus, une augmentation des niveaux protéiques de p21, p-ERK, p-JNK et p-p38 avec une diminution de l'expression de la cycline D ont été observés chez les cellules BT-474 après un traitement de 30 µg/ml de cardanol pendant 24h. Ces résultats expliquent l'échec de la progression de la phase G1 à S du cycle cellulaire des cellules BT-474 traités au cardanol (Buahorm et al., 2015).

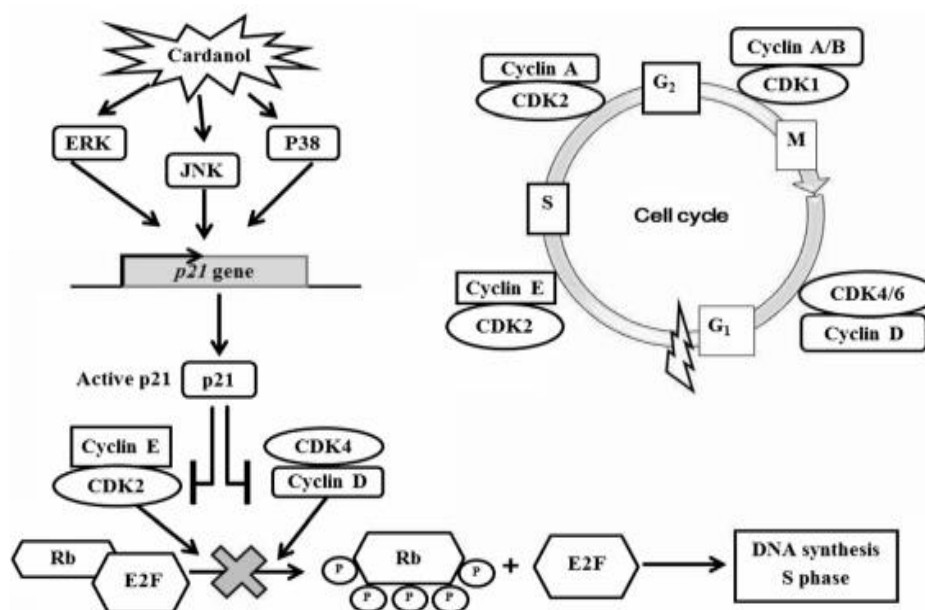


Figure 10 : Modèle du mécanisme d'action du cardanol pour induire l'arrêt du cycle cellulaire et l'apoptose dans les cellules cancéreuses BT-474 (Buahorm et al., 2015).

D'autres constituants de la propolis ont également démontré des effets antiprolifératifs sur le cycle cellulaire et l'apoptose des cellules cancéreuses du sein humain.

Xuan et ses collaborateurs, (2014) ont trouvé que la pinobanksine affectait les cellules MCF-7(ER-positif) et MDA-MB-231 (ER-négatif) d'une façon dose et temps dépendant. Les principaux changements observés dans ces cellules étaient une augmentation de l'expression d'ANXA7, une génération excessive des ROS et une réduction du potentiel membranaire mitochondrial, ainsi des changements dans les niveaux d'expression NF-kB-p65 et p53 (Xuan et al., 2014).

Chang et al. ont étudié l'effet cytotoxique de l'acide p-coumaric (figure 7) envers la lignée cellulaire T-47D. Le traitement à l'acide p-coumaric conduit à l'apoptose des cellules T-47D avec une accumulation significative des cellules dans la phase sous-G1 conduisant à l'arrêt du cycle cellulaire à la phase G1 (Chang et al., 2014).

L'acide p-coumaric a été également testé sur la lignée cellulaire MCF-7. Il a présenté une toxicité contre ces cellules. Cette toxicité était dose-dépendante. Les études ont également montré qu'il y a étaient des changements dans la transduction du signal calcique et l'expression des gènes dans les cellules cancéreuses en raison du traitement à l'acide p-coumaric (Šaponjac, et al., 2015).

L'acide férulique (Figure 7), a été expérimenté pour ses effets phytoestrogéniques sur les cellules ER positives T-47D et ER négatives MDA-MB-231 en culture. Le co-traitement de l'acide férulique avec le Fulvestrant a eu un effet significatif sur les cellules cancéreuses du sein que traitement à l'acide férulique seul. L'acide férulique régule positivement l'expression d'ARNm de pS2 qui est un marqueur potentiel du cancer du sein hormonodépendant, et induit une surexpression de la protéine ER-alpha dans les cellules cancéreuses traitées (Hao et al., 2010).

Conclusion

Dans le présent travail, on s'est intéressé à la recherche approfondie de l'effet de la propolis et de ses composés bioactifs les plus importants sur le cycle cellulaire et l'apoptose dans le cas d'un cancer du sein humain.

Sur la base de cette recherche, nous avons révélé que la propolis est un complexe riche en diverses molécules bioactives principalement les polyphénols qui possèdent un large spectre d'activités biologiques y compris son activité anticancéreuse étonnante.

Les résultats de ces analyses ont permis de constater que la propolis et ses constituants exercent un effet anticancéreux via l'arrêt du cycle cellulaire et le déclenchement de l'apoptose dans les différentes lignées cellulaires cancéreuses du sein humain par divers mécanismes d'action et à différents niveaux à travers :

- la régulation des niveaux d'expression de différentes molécules intervenant dans le cycle cellulaire :
 - Diminution de l'expression des protéines régulatrices du cycle cellulaires : les cyclines tel que la cycline D1, D3, B1, E, les CDK 4/6 et la survivine, provoquant par conséquent un empêchement de la propagation du cycle cellulaire dans les différentes phases.
 - Augmentation de l'expression des protéines: P53, P57 contrôlant le cycle cellulaire, et P21, P27 inhibant la formation des complexes CDK/cyclines.
 - Inhibition des différentes voies de signalisation : NF- κ B, MAPK ERK 1/2, JAK/STAT3, PI3K / Akt, TLR4et Wnt/caténine.

- la régulation des niveaux d'expression de différentes molécules intervenant dans l'apoptose :
 - Augmentation des protéines pro apoptotique tel que Bax, Bak, Bad, les caspases 3, 8, 9 de manière dose dépendante.
 - Diminution du niveau des protéines anti apoptotiques Bcl2, Bcl-XL, NOXA, PUMA.
 - Amélioration de la génération des ROS qui est l'origine d'un stress oxydatif et la perte du potentiel mitochondrial.
 - Déclenchement de l'apoptose par une régulation négative des voies de signalisation tel que : MAPK ERK 1/2, NF-KB et PI3K / Akt.

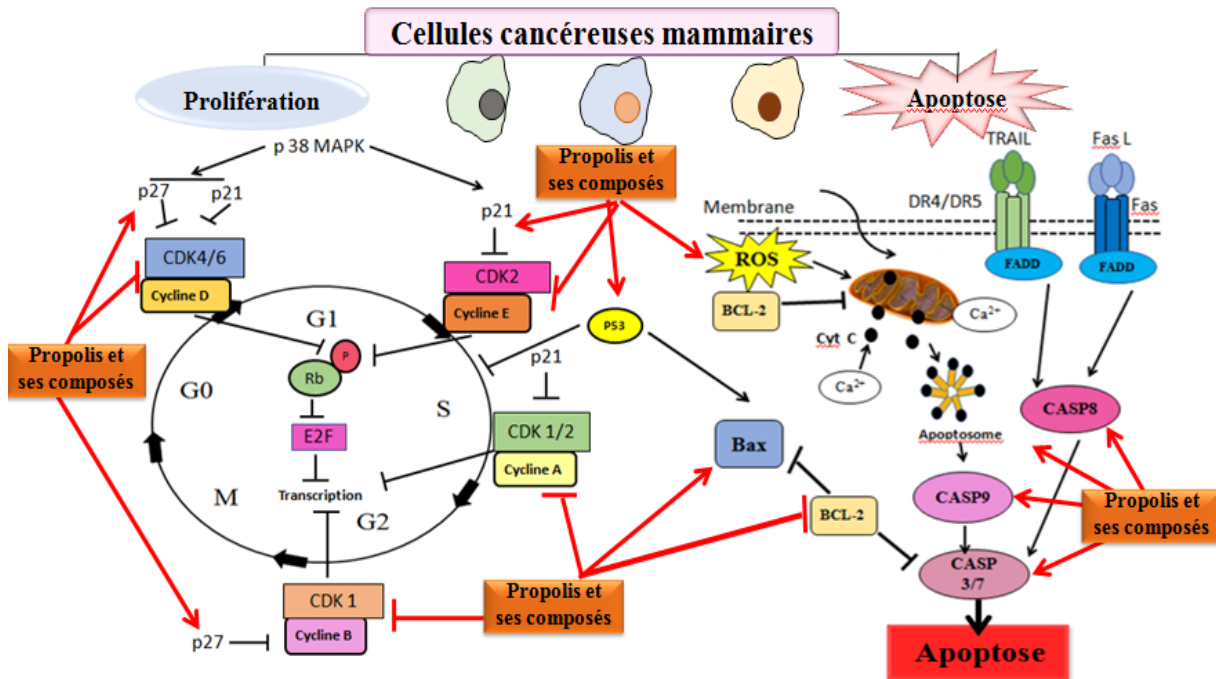


Figure 11 : Figure récapitulative présentant l’effet de la propolis et ses constituants bioactifs sur le cycle cellulaire et l’apoptose dans les cellules cancéreuses du sein humaines

L’ensemble des études réalisées sur les différents types de propolis et ses constituants bioactifs permettent de conclure que ces derniers possèdent un potentiel anticancéreux via l’arrêt du cycle cellulaire et la sensibilisation des cellules cancéreuses vers la mort cellulaire programmée.

En perspectives, cette recherche nécessite d’autres études plus approfondies pour mieux se concentrer sur ces effets révélés. Il serait souhaitable de développer des études *in vitro* et *in vivo* afin d’étudier l’effet de la propolis algérienne, plus particulièrement de la wilaya de Jijel, sur le cycle cellulaire et l’apoptose dans le cas d’un cancer du sein et de mieux comprendre les mécanismes d’action mis en jeu.

- Abutaha, N. (2020). Apoptotic potential and chemical composition of Jordanian propolis extract against different cancer cell lines. *Journal of microbiology and biotechnology*, 30(6), 893-902.
- Acosta JJ, Munoz RM, Gonzalez L, Subtil-Rodriguez A, Dominguez-Caceres MA, GarciaMartinez JM, Calcabrini A, Lazaro-Trueba I, Martin-Perez J. (2003). Src mediates prolactin-dependent proliferation of T47D and MCF7 cells via the activation of focal adhesion kinase/Erk1/2 and phosphatidylinositol 3-kinase pathways. *Mol Endocrinol*. 17(11):2268-2282.
- Agnoletto, M.H., Guecheva, T.N., Donde, F., de Oliveira, A.F., Franke, F., Cassini, C., Salvador, M., Henriques, J.A., and Saffi, J. (2007). Association of low repair efficiency with high hormone receptors expression and SOD activity in breast cancer patients. *Clin Biochem* 40, 1252-1258.
- Agüero, M. B., Svetaz, L., Baroni, V., Lima, B., Luna, L., Zacchino, S., ... & Tapia, A. (2014). Urban propolis from San Juan province (Argentina): Ethnopharmacological uses and antifungal activity against *Candida* and dermatophytes. *Industrial Crops and Products*, 57, 166-173.
- Ahamad, M. S., Siddiqui, S., Jafri, A., Ahmad, S., Afzal, M., & Arshad, M. (2014). Induction of apoptosis and antiproliferative activity of naringenin in human epidermoid carcinoma cell through ROS generation and cell cycle arrest. *PloS one*, 9(10), e110003.
- Alberts, B., Johnson, A., Lewis, J., Raff, M., Roberts, K., & Walter, P. (2002). Programmed cell death (apoptosis). In *Molecular Biology of the Cell*. 4th edition. Garland Science.
- Alday, E., Valencia, D., Garibay-Escobar, A., Domínguez-Esquivel, Z., Piccinelli, A. L., Rastrelli, L., ... & Velazquez, C. (2019). Plant origin authentication of Sonoran Desert propolis: an antiproliferative propolis from a semi-arid region. *The Science of Nature*, 106(5-6), 25.
- Ali, A. M., & Kunugi, H. (2021). Propolis, bee honey, and their components protect against coronavirus disease 2019 (Covid-19): A review of in silico, in vitro, and clinical studies. *Molecules*, 26(5), 1232.
- Alqarni, A. M., Niwasabutra, K., Sahlan, M., Fearnley, H., Fearnley, J., Ferro, V. A., & Watson, D. G. (2019). Propolis exerts an anti-inflammatory effect on PMA-differentiated THP-1 cells via inhibition of purine nucleoside phosphorylase. *Metabolites*, 9(4), 75.
- Amalia, E., Diantini, A., & Subarnas, A. (2020). Water-soluble propolis and bee pollen of *Trigona* spp. from South Sulawesi Indonesia induce apoptosis in the human breast cancer MCF-7 cell line. *Oncology Letters*, 20(5), 1-1.
- Anderson, T. J. (1999). Pathological studies of apoptosis in the normal breast. *Endocrine-related cancer*, 6(1), 9-12.

- Anderson, W. F., P. S. Rosenberg, et al. (2014). How many etiological subtypes of breast cancer: two, three, four, or more? *J Natl Cancer Inst* 106(8).
- Anjum, S. I., Ullah, A., Khan, K. A., Attaullah, M., Khan, H., Ali, H., ... & Dash, C. K. (2019). Composition and functional properties of propolis (bee glue): A review. *Saudi Journal of Biological Sciences*, 26(7), 1695-1703.
- Arbiser, J. L., Bonner, M. Y., & Gilbert, L. C. (2017). Targeting the duality of cancer. *NPJ precision oncology*, 1(1), 1-7.
- Armutcu, F., Akyol, S., Ustunsoy, S., & Turan, F. F. (2015). Therapeutic potential of caffeic acid phenethyl ester and its anti-inflammatory and immunomodulatory effects. *Experimental and therapeutic medicine*, 9(5), 1582-1588.
- Asghar, U., Witkiewicz, A. K., Turner, N. C., & Knudsen, E. S. (2015). The history and future of targeting cyclin-dependent kinases in cancer therapy. *Nature reviews Drug discovery*, 14(2), 130-146.
- Avci CB, Gunduz C, Baran Y, et al. (2011) Caffeic acid phenethyl ester triggers apoptosis through induction of loss of mitochondrial membrane potential in CCRF-CEM cells. *J Cancer Res ClinOncol* 137: 41–7.
- Badolato, M., Carullo, G., Cione, E., Aiello, F., & Caroleo, M. C. (2017). From the hive: Honey, a novel weapon against cancer. *European journal of medicinal chemistry*, 142, 290-299.
- Badria, F., Fathy, H., Fatehe, A., Elimam, D., & Ghazy, M. (2017). Evaluate the cytotoxic activity of honey, propolis, and bee venom from different localities in Egypt against liver, breast, and colorectal cancer. *J Apither*, 2(1), 1-4.
- Bai, H., Jin, H., Yang, F., Zhu, H., & Cai, J. (2014). Apigenin induced MCF-7 cell apoptosis-associated reactive oxygen species. *Scanning: The Journal of Scanning Microscopies*, 36(6), 622-631.
- Bakkali, H., Marchal, C., Lesur-Schwander, A., & Verhaeghe, J. L. (2003). Le cancer du sein chez la femme de 30 ans et moins. *Cancer/radiothérapie*, 7(3), 153-159.
- Bankova, V. (2005). Recent trends and important developments in propolis research. *Evidence-based complementary and alternative medicine*, 2(1), 29-32.
- Bankova, V. S., de Castro, S. L., & Marcucci, M. C. (2000). Propolis: recent advances in chemistry and plant origin. *Apidologie*, 31(1), 3-15.
- Bankova, V., Popova, M., & Trusheva, B. (2018). The phytochemistry of the honeybee. *Phytochemistry*, 155, 1-11.

- Bankova, V., Popova, M., Bogdanov, S., & Sabatini, A. G. (2002). Chemical composition of European propolis: expected and unexpected results. *Zeitschrift für Naturforschung C*, 57(5-6), 530-533.
- Bartelink H, Maingon P, Poortmans P et al. (2015). Whole-breast irradiation with or without a boost for patients treated with breast-conserving surgery for early breast cancer: 20-year follow-up of a randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol*; 16(1): 47–56.
- Benguedouar, L., Lahouel, M., Gangloff, S. C., Durlach, A., Grange, F., Bernard, P., &Antonicelli, F. (2016). Ethanolic extract of Algerian propolis and galangin decreased murine melanoma tumor progression in mice. *Anti-Cancer Agents in Medicinal Chemistry (Formerly Current Medicinal Chemistry-Anti-Cancer Agents)*, 16(9), 1172-1183.
- Berry DA, Cirincione C, Henderson IC et al. (2006). Estrogen-receptor status and outcomes of modern chemotherapy for patients with node-positive breast cancer. *JAMA*; 295(14): 1658–1667.
- Berryhill GE, Trott JF, Hovey RC. (2016). Mammary gland development--it's not just about estrogen. *J Dairy Sci.*;99(1):875-883.
- Bertucci, F., Loriod, B., Nasser, V., Granjeaud, S., Tagett, R., Braud, A. C., ... & Nguyen, C. (2003). Gene expression profiling of breast carcinomas using Nylon DNA arrays. *Comptes rendus biologiques*, 326(10-11), 1031-1039.
- Bhadoria A, Kapil U, Sareen N, Singh P. (2013).Reproductive factors and breast cancer: A case-control study in tertiary care hospital of North India. *Indian J Cancer*.50(4):316–321
- Bittencourt, M. L., Ribeiro, P. R., Franco, R. L., Hilhorst, H. W., de Castro, R. D., & Fernandez, L. G. (2015). Metabolite profiling, antioxidant and antibacterial activities of Brazilian propolis: Use of correlation and multivariate analyses to identify potential bioactive compounds. *Food Research International*, 76, 449-457.
- Black, D., & Smith, B. L. (2006). Surgical treatment options in young women with breast cancer. *Breast disease*, 23(1), 37-45.
- Boisard, S. (2014). Caractérisation chimique et valorisation biologique d'extraits de propolis (Doctoral dissertation, Université d'Angers).
- Bonelli, M., La Monica, S., Fumarola, C., & Alfieri, R. (2019). Multiple effects of CDK4/6 inhibition in cancer: From cell cycle arrest to immunomodulation. *Biochemical pharmacology*, 170, 113676.
- Boudina, N., & Chouya, B. (2019). Plantes médicinales et traitement anti cancer dans la région steppique du Hodna (M'sila) (Doctoral dissertation, Université Mohamed BOUDIAF de M'Sila).

- Boutabet, K., Kebsa, W., Alyane, M., & Lahouel, M. (2011). Polyphenolic fraction of Algerian propolis protects rat kidney against acute oxidative stress induced by doxorubicin. *Indian journal of nephrology*, 21(2), 101.
- Boyd, N. F., Martin, L. J., Yaffe, M. J., & Minkin, S. (2011). Mammographic density and breast cancer risk: current understanding and future prospects. *Breast cancer research*, 13(6), 1-12.
- Bozorgi, A., Khazaei, S., Khademi, A., & Khazaei, M. (2020). Natural and herbal compounds targeting breast cancer, a review based on cancer stem cells. *Iranian Journal of Basic Medical Sciences*, 23(8), 970.
- Briskin, C. (2013). Progesterone signalling in breast cancer: a neglected hormone coming into the limelight. *Nature Reviews Cancer*, 13(6), 385-396.
- Britt, K., Ashworth, A., & Smalley, M. (2014). Pregnancy and the risk of breast cancer. *Endocrine-related cancer*, 14(4), 907-933.
- Buahorm, S., Puthong, S., Palaga, T., Lirdprapamongkol, K., Phuwapraisirisan, P., Svasti, J., & Chanchao, C. (2015). Cardanol isolated from Thai *Apis mellifera* propolis induces cell cycle arrest and apoptosis of BT-474 breast cancer cells via p21 upregulation. *DARU Journal of Pharmaceutical Sciences*, 23(1), 1-11.
- Buxeraud, J., & Fougere, É. (2020). Les médicaments du cancer du sein. *Actualités Pharmaceutiques*, 59(598), 14-17.
- Caglayan, C. (2019). The effects of naringin on different cyclophosphamide-induced organ toxicities in rats: investigation of changes in some metabolic enzyme activities. *Environmental Science and Pollution Research*, 26(26), 26664-26673.
- Cardinault, N., Cayeux, M. O., & du Sert, P. P. (2012). La propolis: origine, composition et propriétés. *Phytothérapie*, 10(5), 298-304.
- Castaldo, S., & Capasso, F. (2002). Propolis, an old remedy used in modern medicine. *Fitoterapia*, 73, S1-S6.
- Catchpole, O., Mitchell, K., Bloor, S., Davis, P., & Suddes, A. (2015). Antiproliferative activity of New Zealand propolis and phenolic compounds vs human colorectal adenocarcinoma cells. *Fitoterapia*, 106, 167-174.
- Çelemlı, Ö. G., Hatjina, F., Charistos, L., Schiesser, A., & Özkırım, A. (2013). More insight into the chemical composition of Greek propolis; differences and similarities with Turkish propolis. *Zeitschrift für Naturforschung C*, 68(11-12), 429-438.
- Cerami, E., Gao, J., Dogrusoz, U., Gross, B. E., Sumer, S. O., Aksoy, B. A., ... & Schultz, N. (2012). The cBio cancer genomics portal: an open platform for exploring multidimensional cancer genomics data.

Chan A, Miles DW, Pivot X. (2010). Bevacizumab in combination with taxanes for the first-line treatment of metastatic breast cancer. *Ann Oncol*; 21: 2305-2315.

Chang, H., Wang, Y., Yin, X., Liu, X., & Xuan, H. (2017). Ethanol extract of propolis and its constituent caffeic acid phenethyl ester inhibit breast cancer cells proliferation in inflammatory microenvironment by inhibiting TLR4 signal pathway and inducing apoptosis and autophagy. *BMC complementary and alternative medicine*, 17(1), 1-9.

Chang, M. Y., & Shen, Y. L. (2014). Linalool exhibits cytotoxic effects by activating antitumor immunity. *Molecules*, 19(5), 6694-6706.

Chiu, H. F., Han, Y. C., Shen, Y. C., Golovinskaia, O., Venkatakrishnan, K., & Wang, C. K. (2020). Chemopreventive and Chemotherapeutic Effect of Propolis and Its Constituents: A Mini-review. *Journal of Cancer Prevention*, 25(2), 70.

Chlebowski, R. T., Manson, J. E., Anderson, G. L., Cauley, J. A., Aragaki, A. K., Stefanick, M. L., ... & Prentice, R. L. (2013). Estrogen plus progestin and breast cancer incidence and mortality in the Women's Health Initiative Observational Study. *Journal of the National Cancer Institute*, 105(8), 526-535.

Choi, E. J., Bae, S. M., & Ahn, W. S. (2008). Antiproliferative effects of quercetin through cell cycle arrest and apoptosis in human breast cancer MDA-MB-453 cells. *Archives of pharmacal research*, 31(10), 1281-1285.

Choi, J. A., Kim, J. Y., Lee, J. Y., Kang, C. M., Kwon, H. J., Yoo, Y. D., ... & Lee, S. J. (2001). Induction of cell cycle arrest and apoptosis in human breast cancer cells by quercetin. *International journal of oncology*, 19(4), 837-844.

Chou, C. C., Yang, J. S., Lu, H. F., Ip, S. W., Lo, C., Wu, C. C., ... & Chen, D. R. (2010). Quercetin-mediated cell cycle arrest and apoptosis involving activation of a caspase cascade through the mitochondrial pathway in human breast cancer MCF-7 cells. *Archives of pharmacal research*, 33(8), 1181-1191.

Clarke M, Coates AS, Darby SC et al. (2008). Adjuvant chemotherapy in oestrogen-receptor-poor breast cancer: patient-level meta-analysis of randomised trials. *Lancet*; 371(9606): 29–40.

Clavarezza M, Puntoni M, Gennari A, Paleari L, Provinciali N, D' Amico M, DeCensi A. (2016) . Dual Block with Lapatinib and Trastuzumab Versus Single-Agent Trastuzumab Combined with Chemotherapy as Neoadjuvant Treatment of HER2-Positive Breast Cancer: A Metaanalysis of Randomized Trials. *Clin Cancer Res*; 22: 4594-4603.

Clevenger CV, Gadd SL, Zheng J. (2009) New mechanisms for PRLr action in breast cancer. *Trends Endocrinol Metab*. 20(5):223-229.

Clough.(2005). Diagnosis of breast tumors: fine needle aspiration versus microbiopsy. *Gynecol Obset Fert*; 33: 539.

- Cobain EF, Milliron KJ, Merajver SD. (2016). Updates on breast cancer genetics: Clinical implications of detecting syndromes of inherited increased susceptibility to breast cancer. *Semin Oncol.*;43(5):528–535.
- Coleman, M. P., Quaresma, M., Berrino, F., Lutz, J. M., De Angelis, R., Capocaccia, R., ... & CONCORD Working Group. (2008). Cancer survival in five continents: a worldwide population-based study (CONCORD). *The lancet oncology*, 9(8), 730-756.
- Colin-Cassin, C. (2013). *Activité PPARgamma-indépendante des ligands de PPAR gamma: une piste pour le traitement des cancers du sein?* (Doctoral dissertation, Université de Lorraine).
- Cuesta-Rubio, O., Frontana-Uribe, B. A., Ramírez-Apan, T., & Cárdenas, J. (2002). Polyisoprenylated Benzophenones In Cuban Propolis; Biological Activity Of Nemorosone §. *Zeitschrift für Naturforschung C*, 57(3-4), 372-378.
- Cuesta-Rubio, O., Piccinelli, A. L., Campo Fernandez, M., Marquez Hernandez, I., Rosado, A., & Rastrelli, L. (2007). Chemical characterization of Cuban propolis by HPLC– PDA, HPLC– MS, and NMR: The brown, red, and yellow Cuban varieties of propolis. *Journal of agricultural and food chemistry*, 55(18), 7502-7509.
- da Silva, S. S., Thome, G. D. S., Cataneo, A. H. D., Miranda, M. M., Felipe, I., Andrade, C. G. T. D. J., ... & Conchon-Costa, I. (2013). Brazilian propolis antileishmanial and immunomodulatory effects. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 2013.
- da Silveira, C. C. S. D. M., Fernandes, L. M. P., Silva, M. L., Luz, D. A., Gomes, A. R. Q., Monteiro, M. C., ... & Maia, C. S. F. (2016). Neurobehavioral and antioxidant effects of ethanolic extract of yellow propolis. *Oxidative medicine and cellular longevity*, 2016.
- Darwish, R. M., Ra'ed, J., Zarga, M. H. A., & Nazer, I. K. (2010). Antibacterial effect of Jordanian propolis and isolated flavonoids against human pathogenic bacteria. *African Journal of Biotechnology*, 9(36).
- De La Cruz L, Moody AM, Tappy EE et al. (2015). Overall survival, disease-free survival, local recurrence, and nipple-areolar recurrence in the setting of nipple-sparing mastectomy: a meta-analysis and systematic review. *Ann Surg Oncol*; 22(10): 3241–3249.
- Dechsupa, S., Kothan, S., Vergote, J., Leger, G., Martineau, A., Beranger, S., ... & Mankhetkorn, S. (2007). Quercetin, Siamois 1 and Siamois 2 induce apoptosis in human breast cancer MDA-mB-435 cells xenograft in vivo. *Cancer biology & therapy*, 6(1), 56-61.
- Demir S, Aliyazicioglu Y, Turan I, Misir S, Mentese A, et al. (2016). Antiproliferative and proapoptotic activity of Turkish propolis on human lung cancer cell line. *Nutr Cancer* 68, 165–172.

- den Hollander P, Savage MI, Brown PH. (2013). Targeted therapy for breast cancer prevention. *Front Oncol*; 3: 250.
- Deng, X. H., Song, H. Y., Zhou, Y. F., Yuan, G. Y., & Zheng, F. J. (2013). Effects of quercetin on the proliferation of breast cancer cells and expression of survivin in vitro. *Experimental and therapeutic medicine*, 6(5), 1155-1158.
- DeSantis, C. E., Fedewa, S. A., Goding Sauer, A., Kramer, J. L., Smith, R. A., & Jemal, A. (2016). Breast cancer statistics, 2015: Convergence of incidence rates between black and white women. *CA: a cancer journal for clinicians*, 66(1), 31-42.
- DeSantis, C. E., Ma, J., Gaudet, M. M., Newman, L. A., Miller, K. D., Goding Sauer, A., ... & Siegel, R. L. (2019). Breast cancer statistics, 2019. *CA: a cancer journal for clinicians*, 69(6), 438-451.
- Devi, K. P., Malar, D. S., Nabavi, S. F., Sureda, A., Xiao, J., Nabavi, S. M., & Daglia, M. (2015). Kaempferol and inflammation: From chemistry to medicine. *Pharmacological research*, 99, 1-10.
- Dodwad, V., & Kukreja, B. J. (2011). Propolis mouthwash: A new beginning. *Journal of Indian Society of Periodontology*, 15(2), 121.
- Doğan, H., Silici, S., & Ozcimen, A. A. (2020). Biological Effects of Propolis on Cancer. *Turkish Journal of Agriculture-Food Science and Technology*, 8(3), 573-579.
- dos Santos, D. A., Munari, F. M., da Silva Frozza, C. O., Moura, S., Barcellos, T., Henriques, J. A. P., & Roesch-Ely, M. (2019). Brazilian red propolis extracts: study of chemical composition by ESI-MS/MS (ESI+) and cytotoxic profiles against colon cancer cell lines. *Biotechnology Research and Innovation*, 3(1), 120-130.
- Du, Q., Luo, L., von Wachenfeldt, A., Kockum, I., Luthman, H., & Lindblom, A. (2002). No evidence for a familial breast cancer susceptibility gene at chromosome 13q21 in Swedish breast cancer families. *International journal of cancer*, 98(5), 799-800.
- Duran, N., Muz, M., Culha, G., Duran, G., & Ozer, B. (2011). GC-MS analysis and antileishmanial activities of two Turkish propolis types. *Parasitology research*, 108(1), 95-105.
- Dziedzic, A., Kubina, R., Kabała-Dzik, A., & Tanasiewicz, M. (2017). Induction of cell cycle arrest and apoptotic response of head and neck squamous carcinoma cells (Detroit 562) by caffeic acid and caffeic acid phenethyl ester derivative. *Evidence-based complementary and alternative medicine*, 2017.
- Eccles, S. A. (2011). The epidermal growth factor receptor/Erb-B/HER family in normal and malignant breast biology. *International Journal of Developmental Biology*, 55(7-8-9), 685-696.

- Eitsuka, T., Tatewaki, N., Nishida, H., Kurata, T., Nakagawa, K., & Miyazawa, T. (2014). Synergistic inhibition of cancer cell proliferation with a combination of δ -tocotrienol and ferulic acid. *Biochemical and biophysical research communications*, 453(3), 606-611.
- Eldutar, E., Kandemir, F. M., Kucukler, S., & Caglayan, C. (2017). Restorative effects of Chrysin pretreatment on oxidant–antioxidant status, inflammatory cytokine production, and apoptotic and autophagic markers in acute paracetamol-induced hepatotoxicity in rats: An experimental and biochemical study. *Journal of biochemical and molecular toxicology*, 31(11), e21960.
- Eom HS, Lee EJ, Yoon BS, et al. (2010) Propolis inhibits the proliferation of human leukaemia HL-60 cells by inducing apoptosis through the mitochondrial pathway. *Nat ProdRes* 24: 375–86.
- Erdemli, H. K., Akyol, S., Armutcu, F., & Akyol, O. (2015). Antiviral properties of caffeic acid phenethyl ester and its potential application. *Journal of intercultural ethnopharmacology*, 4(4), 344.
- Farooqui, T., & A Farooqui, A. (2010). Molecular mechanism underlying the therapeutic activities of propolis: a critical review. *Current Nutrition & Food Science*, 6(3), 186-199.
- Ferlay, J., Ervik, M., Lam, F., Colombet, M., Mery, L., Piñeros, M., ... & Bray, F. (2020). Global cancer observatory: cancer today. International Agency for Research on Cancer, Lyon.
- Ferlay, J., Soerjomataram, I., Dikshit, R., Eser, S., Mathers, C., Rebelo, M., ... & Bray, F. (2015). Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *International journal of cancer*, 136(5), E359-E386.
- Finlay-Schultz, J., Cittelly, D. M., Hendricks, P., Patel, P., Kabos, P., Jacobsen, B. M., ...& Sartorius, C. A. (2015). Progesterone downregulation of miR-141 contributes to expansion of stem-like breast cancer cells through maintenance of progesterone receptor and Stat5a. *Oncogene*, 34(28), 3676-3687.
- Forma, E., & Bryś, M. (2021). Anticancer Activity of Propolis and Its Compounds. *Nutrients*, 13(8), 2594.
- Fresno Vara JA, Carretero MV, Geronimo H, Ballmer-Hofer K, Martin-Perez J. (2000). Stimulation of c-src by prolactin is independent of Jak2. *Biochem J*. 345 Pt 1:17-24.
- Galeotti, F., Maccari, F., Fachini, A., & Volpi, N. (2018). Chemical composition and antioxidant activity of propolis prepared in different forms and in different solvents useful for finished products. *Foods*, 7(3), 41.
- Godet I. Gilkes DM. (2017).BRCA1 and BRCA2 mutations and treatment strategies for breast cancer. *Integr Cancer Sci Ther*;4(1):1–17.
- Gregoris, E., & Stevanato, R. (2010). Correlations between polyphenolic composition and antioxidant activity of Venetian propolis. *Food and Chemical Toxicology*, 48(1), 76-82.

- Guedouar, Y., Bekkouche, Z., Tani, K., & Sahraoui, T. (2020). Évaluation de l'agressivité tumorale dans le cancer du sein chez la femme de moins de 40 ans de l'Ouest Algérien. *International Journal of Innovation and Applied Studies*, 29(4), 1358-1366.
- Ha, T. K., Kim, M. E., Yoon, J. H., Bae, S. J., Yeom, J., & Lee, J. S. (2013). Galangin induces human colon cancer cell death via the mitochondrial dysfunction and caspase-dependent pathway. *Experimental biology and medicine*, 238(9), 1047-1054.
- Haidar, M., Lombès, A., Bouillaud, F., Kennedy, E. J., & Langsley, G. (2017). HK2 recruitment to phospho-BAD prevents Its degradation, promoting Warburg glycolysis by Theileria-transformed leukocytes. *ACS infectious diseases*, 3(3), 216-224.
- Hamdi-Cherif, M., Serraino, D., Bouaoud, S., Dib, A., Boudaoud, K., Atoui, S., ... & Panato, C. (2020). Sociodemographic and Reproductive Risk Factors for Breast Cancer: A Case-Control Study in the Setif Province, Northern Algeria. *Asian Pacific journal of cancer prevention: APJCP*, 21(2), 457.
- Hao, Q., Zhao, P., Niu, J., Wang, J., Yu, J., & Xue, X. (2010). Effect of ferulic acid on proliferation and mechanism in human breast cancer cells. *Zhongguo Zhong yao za zhi= Zhongguo zhongyao zazhi= China journal of Chinese materia medica*, 35(20), 2752-2755.
- Harrison, M. E., Coombs, M. R. P., Delaney, L. M., & Hoskin, D. W. (2014). Exposure of breast cancer cells to a subcytotoxic dose of apigenin causes growth inhibition, oxidative stress, and hypophosphorylation of Akt. *Experimental and molecular pathology*, 97(2), 211-217.
- Hasani, N. A. H., Amin, I. M., Kamaludin, R., Rosdyd, N. M. M. N. M., Ibahim, M. J., & Kadir, S. H. S. A. (2018). P53 and cyclin b1 mediate apoptotic effects of apigenin and rutin in ER α -breast cancer mcf-7 cells. *Jurnal Teknologi*, 80(1).
- Hashemi, J. M. (2016). Biological effect of bee propolis: a review. *Eur. J. Appl. Sci*, 8, 311-318.
- Hassan, M., Watari, H., AbuAlmaaty, A., Ohba, Y., & Sakuragi, N. (2014). Apoptosis and molecular targeting therapy in cancer. *BioMed research international*, 2014.
- Hawawini, R. (2011). Acupuncture et suivi du traitement du cancer du sein. *Acupuncture & Moxibustion*, 10(2), 98-104.
- Henouda, S., Bensalem, A., & Rouabah, L. (2015). Breast Carcinoma in Younger Algerian Eastern Women: Epidemiological Profile in Series of 135 Cases. *Age*, 15, 30-4.
- Hilton, H. N., Clarke, C. L., & Graham, J. D. (2018). Estrogen and progesterone signalling in the normal breast and its implications for cancer development. *Molecular and cellular endocrinology*, 466, 2-14.
- Hong, M., Zhang, X. B., Xiang, F., Fei, X., Ouyang, X. L., & Peng, X. C. (2020). MiR-34a suppresses osteoblast differentiation through glycolysis inhibition by targeting lactate

dehydrogenase-A (LDHA). *In Vitro Cellular & Developmental Biology-Animal*, 56(6), 480-487.

Hooley, R.J.; Scoult, L.M.; Philpotts, L.E. (2013). Breast ultrasonography: State of the art. *Radiology*, 268, 642–659.

Huszno, J., & Grzybowska, E. (2018). TP53 mutations and SNPs as prognostic and predictive factors in patients with breast cancer. *Oncology letters*, 16(1), 34-40.

Ikawati, M., Jenie, R. I., Utomo, R. Y., Amalina, N. D., Ilmawati, G. P. N., Kawaichi, M., & Meiyanto, E. (2020). Genistein enhances cytotoxic and antimigratory activities of doxorubicin on 4T1 breast cancer cells through cell cycle arrest and ROS generation. *Journal of Applied Pharmaceutical Science*, 10(10), 095-104.

Inghorsson, S., E. Briem, et al. (2016). "Epithelial Plasticity During Human Breast Morphogenesis and Cancer Progression." *J Mammary Gland Biol Neoplasia* 21(3-4): 139-148.

Iqbal, M., Fan, T. P., Watson, D., Alenezi, S., Saleh, K., & Sahlan, M. (2019). Preliminary studies: The potential anti-angiogenic activities of two Sulawesi Island (Indonesia) propolis and their chemical characterization. *Heliyon*, 5(7), e01978.

Jan, R. (2019). Understanding apoptosis and apoptotic pathways targeted cancer therapeutics. *Advanced pharmaceutical bulletin*, 9(2), 205.

Jiao, D., & Zhang, X. D. (2016). Myricetin suppresses p21-activated kinase 1 in human breast cancer MCF-7 cells through downstream signaling of the β -catenin pathway. *Oncology reports*, 36(1), 342-348.

John, E. M., Miron, A., Gong, G., Phipps, A. I., Felberg, A., Li, F. P., ... & Whittemore, A. S. (2007). Prevalence of pathogenic BRCA1 mutation carriers in 5 US racial/ethnic groups. *Jama*, 298(24), 2869-2876.

Johnson, J., Thijssen, B., McDermott, U., Garnett, M., Wessels, L. F., & Bernards, R. (2016). Targeting the RB-E2F pathway in breast cancer. *Oncogene*, 35(37), 4829-4835.

Jose, J., Dhanya, A. T., Haridas, K. R., Kumar, T. S., Jayaraman, S., Variyar, E. J., & Sudhakaran, S. (2016). Structural characterization of a novel derivative of myricetin from *Mimosa pudica* as an anti-proliferative agent for the treatment of cancer. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 84, 1067-1077.

Kabała-Dzik, A., Rzepecka-Stojko, A., Kubina, R., Iriti, M., Wojtyczka, R. D., Buszman, E., & Stojko, J. (2018). Flavonoids, bioactive components of propolis, exhibit cytotoxic activity and induce cell cycle arrest and apoptosis in human breast cancer cells MDA-MB-231 and MCF-7—a comparative study. *Cellular and Molecular Biology*, 64(8), 1-10.

Kabała-Dzik, A., Rzepecka-Stojko, A., Kubina, R., Jastrzębska-Stojko, Ż., Stojko, R., Wojtyczka, R. D., & Stojko, J. (2017). Comparison of two components of propolis: caffeic

acid (CA) and caffeic acid phenethyl ester (CAPE) induce apoptosis and cell cycle arrest of breast cancer cells MDA-MB-231. *Molecules*, 22(9), 1554.

Kamiya, T., Nishihara, H., Hara, H., & Adachi, T. (2012). Ethanol extract of Brazilian red propolis induces apoptosis in human breast cancer MCF-7 cells through endoplasmic reticulum stress. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 60(44), 11065-11070.

Kandemir, F. M., Kucukler, S., Eldutar, E., Caglayan, C., & Gülçin, İ. (2017). Chrysin protects rat kidney from paracetamol-induced oxidative stress, inflammation, apoptosis, and autophagy: a multibiomarker approach. *Scientia pharmaceutica*, 85(1), 4.

Karihtala, P., Winqvist, R., Syvaioja, J.E., Kinnula, V.L., and Soini, Y. (2006). Increasing oxidative damage and loss of mismatch repair enzymes during breast carcinogenesis. *Eur J Cancer* 42, 2653-2659.

Kasiri, N., Rahmati, M., Ahmadi, L., Eskandari, N., & Motedayyen, H. (2020). Therapeutic potential of quercetin on human breast cancer in different dimensions. *Inflammopharmacology*, 28(1), 39-62.

Kawalec P, Łopuch S, Mikrut A. (2015). Effectiveness of targeted therapy in patients with previously untreated metastatic breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *Clin Breast Cancer*; 15: 90-100.e1.

Kelloff, G. J., Sigman, C. C., Johnson, K. M., Boone, C. W., Greenwald, P., Crowell, J. A., ... & Doody, L. A. (2000). Perspectives on surrogate end points in the development of drugs that reduce the risk of cancer. *Cancer Epidemiology and Prevention Biomarkers*, 9(2), 127-137.

Khorsandi, L., Orazizadeh, M., Niazvand, F., Abbaspour, M. R., Mansouri, E., & Khodadadi, A. (2017). Quercetin induces apoptosis and necroptosis in MCF-7 breast cancer cells. *Bratislava Medical Journal*, 118(2), 123-128.

Kim, S. H., Hwang, K. A., & Choi, K. C. (2016). Treatment with kaempferol suppresses breast cancer cell growth caused by estrogen and triclosan in cellular and xenograft breast cancer models. *The Journal of nutritional biochemistry*, 28, 70-82.

Klotz, R. (2014). Rôle de la protéine Damaged DNA Binding 2 dans la réponse des cellules tumorales mammaires aux agents thérapeutiques (Doctoral dissertation, Université de Lorraine).

Knickle, A., Rasmussen, A., & Hoskin, D. W. (2020). Myricetin induces apoptosis mediated by oxidative stress in 4T1 and E0771 mammary cancer cells. *Molecular & Cellular Toxicology*, 16, 283-289.

Koboldt, D. C. F. R., Fulton, R., McLellan, M., Schmidt, H., Kalicki-Veizer, J., McMichael, J., ... & Iglesia, M. (2012). Comprehensive molecular portraits of human breast tumours. *Nature*, 490(7418), 61-70.

- Kocot, J., Kielczykowska, M., Luchowska-Kocot, D., Kurzepa, J., & Musik, I. (2018). Antioxidant potential of propolis, bee pollen, and royal jelly: possible medical application. *Oxidative medicine and cellular longevity*, 2018.
- Kohler, B. A., Sherman, R. L., Howlader, N., Jemal, A., Ryerson, A. B., Henry, K. A., ... & Penberthy, L. (2015). Annual report to the nation on the status of cancer, 1975-2011, featuring incidence of breast cancer subtypes by race/ethnicity, poverty, and state. *JNCI: Journal of the National Cancer Institute*, 107(6).
- Koopman, F., Beekwilder, J., Crimi, B., van Houwelingen, A., Hall, R. D., Bosch, D., ... & Daran, J. M. (2012). De novo production of the flavonoid naringenin in engineered *Saccharomyces cerevisiae*. *Microbial Cell Factories*, 11(1), 1-15.
- Krajewski, S., Krajewska, M., Turner, B. C., Pratt, C., Howard, B., Zapata, J. M., ... & Reed, J. C. (1999). Prognostic significance of apoptosis regulators in breast cancer. *Endocrine-Related Cancer*, 6(1), 29-40.
- Kratz, C. P., Achatz, M. I., Brugieres, L., Frebourg, T., Garber, J. E., Greer, M. L. C., ... & Malkin, D. (2017). Cancer screening recommendations for individuals with Li-Fraumeni syndrome. *Clinical Cancer Research*, 23(11), e38-e45.
- Kurek-Górecka, A., Rzepecka-Stojko, A., Górecki, M., Stojko, J., Sosada, M., & Świerczek-Zięba, G. (2014). Structure and antioxidant activity of polyphenols derived from propolis. *Molecules*, 19(1), 78-101.
- Kuropatnicki, A. K., Szliszka, E., & Krol, W. (2013). Historical aspects of propolis research in modern times. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 2013.
- Lacroix, M., Toillon, R.-A., and Leclercq, G. (2006). p53 and breast cancer, an update. *Endocr Relat Cancer* 13, 293–325.
- Lee, H. E., Kim, J. H., Kim, Y. J., Choi, S. Y., Kim, S. W., Kang, E., ... & Park, S. Y. (2011). An increase in cancer stem cell population after primary systemic therapy is a poor prognostic factor in breast cancer. *British journal of cancer*, 104(11), 1730-1738.
- Lee, H. H., & Cho, H. (2019). Anti-cancer Effect of Apigenin on Human Breast Carcinoma MDA-MB-231 through Cell Cycle Arrest and Apoptosis. *Microbiology and Biotechnology Letters*, 47(1), 34-42.
- Lee, H. H., Jung, J., Moon, A., Kang, H., & Cho, H. (2019). Antitumor and anti-invasive effect of apigenin on human breast carcinoma through suppression of IL-6 expression. *International journal of molecular sciences*, 20(13), 3143.
- Li, F., Awale, S., Tezuka, Y., Esumi, H., & Kadota, S. (2010). Study on the constituents of Mexican propolis and their cytotoxic activity against PANC-1 human pancreatic cancer cells. *Journal of natural products*, 73(4), 623-627.

- Li, H., Yang, B., Huang, J., Xiang, T., Yin, X., Wan, J., ... & Ren, G. (2013). Naringin inhibits growth potential of human triple-negative breast cancer cells by targeting β -catenin signaling pathway. *Toxicology letters*, 220(3), 219-228.
- Li, L., Sun, W., Wu, T., Lu, R., & Shi, B. (2017). Caffeic acid phenethyl ester attenuates lipopolysaccharide-stimulated proinflammatory responses in human gingival fibroblasts via NF- κ B and PI3K/Akt signaling pathway. *European Journal of Pharmacology*, 794, 61-68.
- Li, Y., Yao, J., Han, C., Yang, J., Chaudhry, M. T., Wang, S., ... & Yin, Y. (2016). Quercetin, inflammation and immunity. *Nutrients*, 8(3), 167.
- Liao YR, Hsu JY, Chu JJ, et al. (2010) Caffeic acid phenethyl ester suppresses the induction of eotaxin in human lung fibroblast cells. *J Asthma* 47: 233–7.
- Lin, H. P., Lin, C. Y., Liu, C. C., Su, L. C., Huo, C., Kuo, Y. Y., ... & Chuu, C. P. (2013). Caffeic Acid phenethyl ester as a potential treatment for advanced prostate cancer targeting akt signaling. *International journal of molecular sciences*, 14(3), 5264-5283.
- Liu, B., Zhang, B., Zhang, Y., Feng, W., Li, Y., Zhang, W., & Cao, X. (2012). Apigenin induces p53-dependent apoptosis and G 2/M arrest in breast cancer T47D cells. *Chinese Journal of Clinical Oncology*, 39(6), 315-317.
- Liu, D., You, P., Luo, Y., Yang, M., & Liu, Y. (2018). Galangin induces apoptosis in MCF-7 human breast cancer cells through mitochondrial pathway and phosphatidylinositol 3-Kinase/Akt inhibition. *Pharmacology*, 102(1-2), 58-66.
- Liu, Y., T. Yin, et al. (2015). "Mammalian models of chemically induced primary malignancies exploitable for imaging-based preclinical theragnostic research." *Quant Imaging Med Surg* 5(5): 708-729.
- Lopes, A. A., Ferreira, T. S., Nesi, R. T., Lanzetti, M., Pires, K. M. P., Silva, A. M., ... & Porto, L. C. (2013). Antioxidant action of propolis on mouse lungs exposed to short-term cigarette smoke. *Bioorganic & medicinal chemistry*, 21(24), 7570-7577.
- Lopez, J., & Tait, S. W. G. (2015). Mitochondrial apoptosis: killing cancer using the enemy within. *British journal of cancer*, 112(6), 957-962.
- Lopez, M. E., & Olutoye, O. O. (2018). Breast embryology, anatomy, and physiology. In *Endocrine Surgery in Children* (pp. 365-376). Springer, Berlin, Heidelberg.
- Machado, B. A. S., Silva, R. P. D., Barreto, G. D. A., Costa, S. S., Silva, D. F. D., Brandao, H. N., ... & Padilha, F. F. (2016). Chemical composition and biological activity of extracts obtained by supercritical extraction and ethanolic extraction of brown, green and red propolis derived from different geographic regions in Brazil. *PloS one*, 11(1), e0145954.
- Macias H, Hinck L.(2012) Mammary gland development. *Wiley Interdiscip Rev Dev Biol.*;1(4):533-557.

- Mahouri K, Dehghani Zahedani M, Zare S. (2007). Breast cancer risk factors in south of Islamic Republic of Iran: a case-control study. *East Mediterr Health J.*;13(6):1265–1273.
- Mailliez, A. (2014). Ce que le radiologue doit savoir des nouvelles classifications moléculaires des cancers du sein. *Imagerie de la Femme*, 24(4), 159-164.
- Malumbres, M., & Barbacid, M. (2009). Cell cycle, CDKs and cancer: a changing paradigm. *Nature reviews cancer*, 9(3), 153-166.
- Manouchehri, J. M., Turner, K. A., & Kalafatis, M. (2018). TRAIL-induced apoptosis in TRAIL-resistant breast carcinoma through quercetin cotreatment. *Breast cancer: basic and clinical research*, 12, 1178223417749855.
- Manson, J. E., R. T. Chlebowski, et al. (2013). "Menopausal hormone therapy and health outcomes during the intervention and extended poststopping phases of the Women's Health Initiative randomized trials." *JAMA* 310(13): 1353-1368
- Martinotti, S., & Ranzato, E. (2015). Propolis: a new frontier for wound healing?. *Burns & trauma*, 3(1), 1-7.
- Masoud, V., & Pagès, G. (2017). Targeted therapies in breast cancer: New challenges to fight against resistance. *World journal of clinical oncology*, 8(2), 120.
- Meijer, L. (2006). Le cycle de division cellulaire et sa régulation. *Bulletin du cancer*, 93(4), 41-53.
- Metcalf, K. A., Finch, A., Poll, A., Horsman, D., Kim-Sing, C., Scott, J., ... & Narod, S. A. (2009). Breast cancer risks in women with a family history of breast or ovarian cancer who have tested negative for a BRCA1 or BRCA2 mutation. *British journal of cancer*, 100(2), 421-425.
- Michy, T., Le Bouëdec, G., Mishellany, F., Penault-Llorca, F., & Dauplat, J. (2006). Existe-t-il encore une place pour l'examen extemporané dans le cancer du sein?. *Gynécologie obstétrique & fertilité*, 34(2), 115-119.
- Mignotte H, Bremond A. (1998). Cancers du sein opérables : notions générales sur les techniques chirurgicales. *Encyclopédie Méd Chir*; 871-A-20 ; 4p.
- Miguel, M. G. (2013). Chemical and biological properties of propolis from the western countries of the Mediterranean basin and Portugal. *Int. J. Pharm. Pharm. Sci*, 5(3), 403-409.
- Misir, S., Aliyazicioglu, Y., Demir, S., Turan, I., & Hepokur, C. (2020). Effect of Turkish propolis on miRNA expression, cell cycle, and apoptosis in human breast cancer (MCF-7) cells. *Nutrition and cancer*, 72(1), 133-145.
- Momenimovahed, Z., & Salehiniya, H. (2019). Epidemiological characteristics of and risk factors for breast cancer in the world. *Breast Cancer: Targets and Therapy*, 11, 151.

- Moran MS, Schnitt SJ, Giuliano AE et al. (2014). Society of Surgical Oncology American Society for Radiation Oncology consensus guideline on margins for breast-conserving surgery with whole-breast irradiation in stages I and II invasive breast cancer. *J Clin Oncol*; 32(14): 1507–1515.
- Mouhoubi-Tafinine, Z., Ouchemoukh, S., & Tamendjari, A. (2016). Antioxydant activity of some algerian honey and propolis. *Industrial Crops and Products*, 88, 85-90.
- Münstedt, K., & Männle, H. (2020). Bee products and their role in cancer prevention and treatment. *Complementary Therapies in Medicine*, 51, 102390.
- Murray, T. J., Yang, X., & Sherr, D. H. (2006). Growth of a human mammary tumor cell line is blocked by galangin, a naturally occurring bioflavonoid, and is accompanied by down-regulation of cyclins D3, E, and A. *Breast Cancer Research*, 8(2), 1-12.
- Narod SA, Tung N, Lubinski J, et al; (2014). Hereditary Breast Cancer Clinical Study Group. A prior diagnosis of breast cancer is a risk factor for breast cancer in BRCA1 and BRCA2 carriers. *Curr Oncol*. 21(2):64–68.
- Nguyen, L. T., Lee, Y. H., Sharma, A. R., Park, J. B., Jagga, S., Sharma, G., ... & Nam, J. S. (2017). Quercetin induces apoptosis and cell cycle arrest in triple-negative breast cancer cells through modulation of Foxo3a activity. *The Korean journal of physiology & pharmacology*, 21(2), 205-213.
- Nitz U, Gluz O, Huober J et al. (2017). Final analysis of the prospective WSGAGO EC-doc versus FEC phase III trial in intermediate-risk (pN1) early breast cancer: efficacy and predictive value of Ki67 expression. *Ann Oncol*; 28(11): 2899.
- Noori, S., Tavirani, M. R., Deravi, N., Rabbani, M. I. M., & Zarghi, A. (2020). Naringenin enhances the anti-cancer effect of cyclophosphamide against MDA-MB-231 breast cancer cells via targeting the STAT3 signaling pathway. *Iranian Journal of Pharmaceutical Research: IJPR*, 19(3), 122.
- Noureddine, H., Hage-Sleiman, R., Wehbi, B., Fayyad-Kazan, H., Hayar, S., Traboulssi, M., ... & ElMakhour, Y. (2017). Chemical characterization and cytotoxic activity evaluation of Lebanese propolis. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 95, 298-307.
- Odermatt R , Wolfer A , Zaman K . (2013) . Hormonothérapie dans le cancer du sein : efficacité et effets adverses . *Rev Med Suisse*; 9 (387) : 1090 – 4.
- Okutan, H., Ozcelik, N., Yilmaz, H. R., & Uz, E. (2005). Effects of caffeic acid phenethyl ester on lipid peroxidation and antioxidant enzymes in diabetic rat heart. *Clinical Biochemistry*, 38(2), 191-196.
- Omene, C., Kalac, M., Wu, J., Marchi, E., Frenkel, K., & O'Connor, O. A. (2013). Propolis and its active component, caffeic acid phenethyl ester (CAPE), modulate breast cancer

therapeutic targets via an epigenetically mediated mechanism of action. *Journal of cancer science & therapy*, 5(10), 334.

Orsatti, C. L., Missima, F., Pagliarone, A. C., Bachiega, T. F., Búfalo, M. C., Araújo Jr, J. P., & Sforcin, J. M. (2010). Propolis immunomodulatory action in vivo on Toll-like receptors 2 and 4 expression and on pro-inflammatory cytokines production in mice. *Phytotherapy Research*, 24(8), 1141-1146.

Osborne, C.K., and Schiff, R. (2011). Mechanisms of endocrine resistance in breast cancer. *Annu rev med* 62, 233–247.

Oualla, K., Acharfi, N., Benbrahim, Z., Arifi, S., & Mellas, N. Les biomarqueurs dans le cancer du sein. *Journal de Biologie Médicale / Volume 7-Numéro 27 / Oct-Déc 2018*.

Papachroni, D., Graikou, K., Kosalec, I., Damianakos, H., Ingram, V., & Chinou, I. (2015). Phytochemical analysis and biological evaluation of selected African propolis samples from Cameroon and Congo. *Natural product communications*, 10(1), 1934578X1501000118.

Park, Y. K., Alencar, S. M., & Aguiar, C. L. (2002). Botanical origin and chemical composition of Brazilian propolis. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 50(9), 2502-2506.

Parton, M., Dowsett, M., & Smith, I. (2001). Studies of apoptosis in breast cancer. *Bmj*, 322(7301), 1528-1532.

Pasupuleti, V. R., Sammugam, L., Ramesh, N., & Gan, S. H. (2017). Honey, propolis, and royal jelly: a comprehensive review of their biological actions and health benefits. *Oxidative medicine and cellular longevity*, 2017.

Peto R, Davies C, Godwin J et al. (2012). Comparisons between different polychemotherapy regimens for early breast cancer: meta-analyses of longterm outcome among 100,000 women in 123 randomised trials. *Lancet*; 379(9814): 432–444.

Pfeffer, C. M., & Singh, A. T. (2018). Apoptosis: a target for anticancer therapy. *International journal of molecular sciences*, 19(2), 448.

Pham, T. H., Page, Y. L., Percevault, F., Ferriere, F., Flouriot, G., & Pakdel, F. (2021). Apigenin, a Partial Antagonist of the Estrogen Receptor (ER), Inhibits ER-Positive Breast Cancer Cell Proliferation through Akt/FOXO1 Signaling. *International journal of molecular sciences*, 22(1), 470.

Phillips, G.D.L., Li, G., Dugger, D.L., Crocker, L.M., Parsons, K.L., Mai, E., Blättler, W.A., Lambert, J.M., Chari, R.V.J., Lutz, R.J., et al. (2008). Targeting HER2-Positive Breast Cancer with Trastuzumab-DM1, an Antibody–Cytotoxic Drug Conjugate. *Cancer Res* 68, 9280–9290.

- Piccinelli, A. L., Mencherini, T., Celano, R., Mouhoubi, Z., Tamendjari, A., Aquino, R. P., & Rastrelli, L. (2013). Chemical composition and antioxidant activity of Algerian propolis. *Journal of agricultural and food chemistry*, 61(21), 5080-5088.
- Piezzo, M., Cocco, S., Caputo, R., Cianniello, D., Gioia, G. D., Lauro, V. D., ... & Laurentiis, M. D. (2020). Targeting Cell Cycle in Breast Cancer: CDK4/6 Inhibitors. *International Journal of Molecular Sciences*, 21(18), 6479.
- Popolo A, Piccinelli AL, Morello S, et al. (2011) Cytotoxic activity of nemorosone in human MCF-7 breast cancer cells. *Can J PhysiolPharmacol* 89: 50–7.
- Popolo, A., Piccinelli, L. A., Morello, S., Cuesta-Rubio, O., Sorrentino, R., Rastrelli, L., & Pinto, A. (2009). Antiproliferative activity of brown Cuban propolis extract on human breast cancer cells. *Natural product communications*, 4(12), 1934578X0900401221.
- Popova, M. P., Graikou, K., Chinou, I., & Bankova, V. S. (2010). GC-MS profiling of diterpene compounds in Mediterranean propolis from Greece. *Journal of agricultural and food chemistry*, 58(5), 3167-3176.
- Popova, M., Trusheva, B., Antonova, D., Cutajar, S., Mifsud, D., Farrugia, C., ... & Bankova, V. (2011). The specific chemical profile of Mediterranean propolis from Malta. *Food Chemistry*, 126(3), 1431-1435.
- Provenzano, E., Ulaner, G. A., & Chin, S. F. (2018). Molecular classification of breast cancer. *PET clinics*, 13(3), 325-338.
- Przybyłek, I., & Karpiński, T. M. (2019). Antibacterial properties of propolis. *Molecules*, 24(11), 2047.
- Radisky, E.S., and Radisky, D.C. (2010). Matrix Metalloproteinase-Induced EpithelialMesenchymal Transition in Breast Cancer. *J Mammary Gland Biol Neoplasia* 15, 201–212
- Rajendran, P., Rengarajan, T., Nandakumar, N., Palaniswami, R., Nishigaki, Y., & Nishigaki, I. (2014). Kaempferol, a potential cytostatic and cure for inflammatory disorders. *European journal of medicinal chemistry*, 86, 103-112.
- Ramos, A. F. N., & Miranda, J. D. (2007). Propolis: a review of its anti-inflammatory and healing actions. *Journal of Venomous Animals and Toxins Including Tropical Diseases*, 13(4), 697-710.
- Ranganathan, S., Halagowder, D., & Sivasithambaram, N. D. (2015). Quercetin suppresses twist to induce apoptosis in MCF-7 breast cancer cells. *PLoS one*, 10(10), e0141370.
- Reed, J. C. (1999). Dysregulation of apoptosis in cancer. *Journal of clinical oncology*, 17(9), 2941-2941.

- Reis, J. H. D. O., Barreto, G. D. A., Cerqueira, J. C., Anjos, J. P. D., Andrade, L. N., Padilha, F. F., ... & Machado, B. A. S. (2019). Evaluation of the antioxidant profile and cytotoxic activity of red propolis extracts from different regions of northeastern Brazil obtained by conventional and ultrasound-assisted extraction. *PloS one*, 14(7), e0219063.
- Ren, K., Zhang, W., Wu, G., Ren, J., Lu, H., Li, Z., & Han, X. (2016). Synergistic anti-cancer effects of galangin and berberine through apoptosis induction and proliferation inhibition in oesophageal carcinoma cells. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 84, 1748-1759.
- Renoir JM, Bouclier C, Seguin A, Marsaud FV, Sola B. (2008) Antiestrogen-mediated cell cycle arrest and apoptosis induction in breast cancer and multiple myeloma cells. *Journal of Molecular Endocrinology*, 40, 101-112.
- Riggins, R.B., Bouton, A.H., Liu, M.C., and Clarke, R. (2005). Antiestrogens, aromatase inhibitors, and apoptosis in breast cancer. *Vitam. Horm.* 71, 201–237.
- Risom, T., Wang, X., Liang, J., Zhang, X., Pelz, C., Campbell, L. G., ... & Sears, R. C. (2020). Deregulating MYC in a model of HER2+ breast cancer mimics human intertumoral heterogeneity. *The Journal of clinical investigation*, 130(1), 231-246.
- Rojczyk, E., Klama-Baryła, A., Łabuś, W., Wilemska-Kucharzewska, K., & Kucharzewski, M. (2020). Historical and modern research on propolis and its application in wound healing and other fields of medicine and contributions by Polish studies. *Journal of Ethnopharmacology*, 113159.
- Rolin, J., & Maghazachi, A. A. (2011). Effects of lysophospholipids on tumormicroenvironment. *Cancer Microenvironment*, 4(3), 393-403.
- Ronis, M. J. (2016). Effects of soy containing diet and isoflavones on cytochrome P450 enzyme expression and activity. *Drug Metab. Rev.* 48, 331–341.
- Rouibah, H., Kebsa, W., Lahouel, M., Zihlif, M., Ahram, M., Aburmaileh, B., ... & Mustafa, E. (2021). Algerian propolis: between protection of normal cells and potentialisation of the anticancer effects of doxorubicin against breast cancer cells via P-glycoprotein inhibition and cell cycle arrest in the S phase. *Journal of Physiology and Pharmacology: an Official Journal of the Polish Physiological Society*, 72(2).
- Roy, S., Sil, A., & Chakraborty, T. (2019). Potentiating apoptosis and modulation of p53, Bcl2, and Bax by a novel chrysin ruthenium complex for effective chemotherapeutic efficacy against breast cancer. *Journal of cellular physiology*, 234(4), 4888-4909.
- Rushdi, A. I., Adgaba, N., Bayaqoob, N. I., Al-Khazim, A., Simoneit, B. R., El-Mubarak, A. H., & Al-Mutlaq, K. F. (2014). Characteristics and chemical compositions of propolis from Ethiopia. *SpringerPlus*, 3(1), 1-9.

- Russnes, H. G., Lingjærde, O. C., Børresen-Dale, A. L., & Caldas, C. (2017). Breast cancer molecular stratification: from intrinsic subtypes to integrative clusters. *The American journal of pathology*, 187(10), 2152-2162.
- Rzepecka-Stojko, A., Stojko, J., Kurek-Górecka, A., Górecki, M., Kabała-Dzik, A., Kubina, R., ... & Buszman, E. (2015). Polyphenols from bee pollen: structure, absorption, metabolism and biological activity. *Molecules*, 20(12), 21732-21749.
- Saarem, W., Yang, F. W., & Farfel, E. (2019). Propolis or caffeic acid phenethyl ester (CAPE) inhibits growth and viability in multiple oral cancer cell lines. *International Journal of Medical and Biomedical Studies*, 3(1), 50.
- Sablin, M. P., Ricci, F., Loirat, D., Jobard, A., Basse, C., Romano, E., ... & Dieras, V. (2017). Les inhibiteurs du cycle cellulaire et cancer du sein hormonodépendant. *Bulletin du Cancer*, 104(2), 114-122.
- Samarghandian, S., Azimi-Nezhad, M., Borji, A., Hasanzadeh, M., Jabbari, F., Farkhondeh, T., & Samini, M. (2016). Inhibitory and cytotoxic activities of chrysin on human breast adenocarcinoma cells by induction of apoptosis. *Pharmacognosy magazine*, 12(Suppl 4), S436.
- Sampietro, D. A., Vattuone, M. M. S., & Vattuone, M. A. (2016). Immunomodulatory activity of *Apis mellifera* propolis from the North of Argentina. *LWT*, 70, 9-15.
- Samuel JA, Wilson JW, Bandos H et al. (2015). Abstract S3-02: nSABP B-36: a randomized phase III trial comparing six cycles of 5-fluorouracil (5- FU), epirubicin, and cyclophosphamide (FEC) to four cycles of adriamycin and cyclophosphamide (AC) in patients (pts) with nodenegative breast cancer. *Cancer Res*; 75 (Suppl 9): S3-02.
- Santen, R. J., Allred, D. C., Ardoin, S. P., Archer, D. F., Boyd, N., Braunstein, G. D., ...& Utian, W. H. (2017). Postmenopausal hormone therapy: an Endocrine Society scientific statement. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 95(7_supplement_1), s1-s66.
- Santos, L. M., Fonseca, M. S., Sokolonski, A. R., Deegan, K. R., Araújo, R. P., Umsza-Guez, M. A., ... & Machado, B. A. (2020). Propolis: types, composition, biological activities, and veterinary product patent prospecting. *Journal of the Science of Food and Agriculture*, 100(4), 1369-1382.
- Šaponjac, V. T., Čanadanović-Brunet, J., Četković, G., Djilas, S., & Četojević-Simin, D. (2015). Dried bilberry (*Vaccinium myrtillus* L.) extract fractions as antioxidants and cancer cell growth inhibitors. *LWT-Food Science and Technology*, 61(2), 615-621.
- Sawaya, A. C. H. F., Palma, A. M., Caetano, F. M., Marcucci, M. C., da Silva Cunha, I. B., Araujo, C. E. P., & Shimizu, M. T. (2002). Comparative study of in vitro methods used to analyse the activity of propolis extracts with different compositions against species of *Candida*. *Letters in applied microbiology*, 35(3), 203-207.

- Sayed MA, Bracci M, Lazzarini R, Tomasetti M, Amati M, et al. (2017). Use of potential dietary phytochemicals to target miRNA: promising option for breast cancer prevention and treatment?. *J Funct Foods* 28, 177–193.
- Schneble, E.J.; Graham, L.J.; Shupe, M.P.; Flynt, F.L.; Banks, K.P.; Kirkpatrick, A.D.; Nissan, A.; Henry, L.; Stojadinovic, A.; Shumway, N.M.; et al. (2014). Future directions for the early detection of recurrent breast cancer. *J. Cancer*, 5, 291–300.
- Schnitzler, P., Neuner, A., Nolkemper, S., Zundel, C., Nowack, H., Sensch, K. H., & Reichling, J. (2010). Antiviral activity and mode of action of propolis extracts and selected compounds. *Phytotherapy Research*, 24(S1), S20-S28.
- Schumacher, M., R. Sitruk-Ware, et al. (2008). "Progesterone and progestins: neuroprotection and myelin repair." *Curr Opin Pharmacol* 8(6): 740-746.
- Segueni, N., Khadraoui, F., Moussaoui, F., Zellagui, A., Gherraf, N., Lahouel, M., & Rhouati, S. (2010). Volatile constituents of Algerian propolis. *Annals of Biological Research*, 1(2), 103-107.
- Segueni, N., Zellagui, A., Moussaoui, F., Lahouel, M. and Rhouati, S. (2016) 'Flavonoids from Algerian propolis', *Arabian Journal of Chemistry*, 9, pp. S425–S428.
- Seo, H. S., Choi, H. S., Kim, S. R., Choi, Y. K., Woo, S. M., Shin, I., ... & Ko, S. K. (2012). Apigenin induces apoptosis via extrinsic pathway, inducing p53 and inhibiting STAT3 and NFκB signaling in HER2-overexpressing breast cancer cells. *Molecular and cellular biochemistry*, 366(1), 319-334.
- Seo, H. S., Ku, J. M., Choi, H. S., Choi, Y. K., Woo, J. K., Kim, M., ... & Ko, S. G. (2016). Quercetin induces caspase-dependent extrinsic apoptosis through inhibition of signal transducer and activator of transcription 3 signaling in HER2-overexpressing BT-474 breast cancer cells. *Oncology reports*, 36(1), 31-42.
- Seyhan, M. F., Yılmaz, E., Timirci-Kahraman, Ö., Saygılı, N., Kısakesen, H. İ., Gazioglu, S., ... & Öztürk, O. (2019). Different propolis samples, phenolic content, and breast cancer cell lines: Variable cytotoxicity ranging from ineffective to potent. *IUBMB life*, 71(5), 619-631.
- Sforcin, J. M. (2007). Propolis and the immune system: a review. *Journal of ethnopharmacology*, 113(1), 1-14.
- Sforcin, J. M., & Bankova, V. (2011). Propolis: is there a potential for the development of new drugs?. *Journal of ethnopharmacology*, 133(2), 253-260.
- Sforcin, J. M., Bankova, V., & Kuropatnicki, A. K. (2017). Medical benefits of honeybee products.
- Sharma, S., Nagpal, N., Ghosh, P. C., & Kulshreshtha, R. (2017). P53-miR-191-SOX4 regulatory loop affects apoptosis in breast cancer. *Rna*, 23(8), 1237-1246.

- Shendge, A. K., Chaudhuri, D., Basu, T., & Mandal, N. (2021). A natural flavonoid, apigenin isolated from *Clerodendrum viscosum* leaves, induces G2/M phase cell cycle arrest and apoptosis in MCF-7 cells through the regulation of p53 and caspase-cascade pathway. *Clinical & translational oncology: official publication of the Federation of Spanish Oncology Societies and of the National Cancer Institute of Mexico*, 23(4), 718-730.
- Siheri, W., Alenezi, S., Tusiimire, J., & Watson, D. G. (2017). The chemical and biological properties of propolis. In *Bee Products-Chemical and Biological Properties* (pp. 137-178). Springer, Cham.
- Silbernagl, S., Despopoulos, A., & Laurent, D. (2001). *Atlas de poche de physiologie. Médecine-sciences*.
- Silveira, M. A. D., De Jong, D., Berretta, A. A., dos Santos Galvão, E. B., Ribeiro, J. C., Cerqueira-Silva, T., ... & da Hora Passos, R. (2021). Efficacy of Brazilian green propolis (EPP-AF®) as an adjunct treatment for hospitalized COVID-19 patients: A randomized, controlled clinical trial. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 138, 111526.
- Singh, A., and Settleman, J. (2010). EMT, cancer stem cells and drug resistance: an emerging axis of evil in the war on cancer. *Oncogene* 29, 4741–4751.
- Sobocanec, S., Šverko, V., Balog, T., Šarić, A., Rusak, G., Likić, S., ... & Marotti, T. (2006). Oxidant/antioxidant properties of Croatian native propolis. *Journal of agricultural and food chemistry*, 54(21), 8018-8026.
- Society, A. C. (2015). "Breast Cancer Facts & Figures 2015-2016." American Cancer Society.
- Soleimani, M., & Sajedi, N. (2020). Myricetin Apoptotic Effects on T47D Breast Cancer Cells is a P53-Independent Approach. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*, 21(12), 3697-3704.
- Soltani, E. K., Cerezuela, R., Charef, N., Mezaache-Aichour, S., Esteban, M. A., & Zerroug, M. M. (2017). Algerian propolis extracts: Chemical composition, bactericidal activity and in vitro effects on gilthead seabream innate immune responses. *Fish & shellfish immunology*, 62, 57-67.
- Song, Y., Zhang, C., Wang, C., Zhao, L., Wang, Z., Dai, Z., ... & Ma, X. (2016). Ferulic acid against cyclophosphamide-induced heart toxicity in mice by inhibiting NF-κB pathway. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 2016.
- Stojanović, S., Najman, S. J., Bogdanova-Popov, B., & Najman, S. S. (2020). Propolis: Chemical composition, biological and pharmacological activity: A review. *Acta Medica Medianae*, 59(2), 108-113.
- Subramani, R., Nandy, S. B., Pedroza, D. A., & Lakshmanaswamy, R. (2017). Role of growth hormone in breast cancer. *Endocrinology*, 158(6), 1543-1555.

- Sun, L., Wang, K., Xu, X., Ge, M., Chen, Y., & Hu, F. (2017). Potential protective effects of bioactive constituents from Chinese propolis against acute oxidative stress induced by hydrogen peroxide in cardiac H9c2 cells. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 2017.
- Sung, H., Ferlay, J., Siegel, R. L., Laversanne, M., Soerjomataram, I., Jemal, A., & Bray, F. (2021). Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA: a cancer journal for clinicians*, 71(3), 209-249.
- Szabat, P., Poleszak, J., Szabat, M., Boreński, G., Wójcik, M., & Milanowska, J. (2019). Apitherapy—the medical use of bee products. *Journal of Education, Health and Sport*, 9(8), 384-396.
- Szliszka E, Czuba ZP, Domino M, et al. (2009) Ethanolic extract of propolis (EEP) enhances the apoptosis-inducing potential of TRAIL in cancer cells. *Molecules* 14: 738–54.
- Teerasripreecha, D., Phuwapraisirisan, P., Puthong, S., Kimura, K., Okuyama, M., Mori, H., ... & Chanchao, C. (2012). In vitro antiproliferative/cytotoxic activity on cancer cell lines of a cardanol and a cardol enriched from Thai *Apis mellifera* propolis. *BMC complementary and alternative medicine*, 12(1), 1-17.
- Thakur P, Seam RK, Gupta MK, Gupta M, Sharma M, Fotedar V. (2017). Breast cancer risk factor evaluation in a Western Himalayan state: A case–control study and comparison with the Western World. *South Asian J Cancer*. 6(3):106–109.
- Thu, K. L., Soria-Bretones, I., Mak, T. W., & Cescon, D. W. (2018). Targeting the cell cycle in breast cancer: towards the next phase. *Cell Cycle*, 17(15), 1871-1885.
- Toreti, V. C., Sato, H. H., Pastore, G. M., & Park, Y. K. (2013). Recent progress of propolis for its biological and chemical compositions and its botanical origin. *Evidence-based complementary and alternative medicine*, 2013.
- Touzani, S., Embaslat, W., Imtara, H., Kmail, A., Kadan, S., Zaid, H., ... & Saad, B. (2019). In vitro evaluation of the potential use of propolis as a multitarget therapeutic product: physicochemical properties, chemical composition, and immunomodulatory, antibacterial, and anticancer properties. *BioMed research international*, 2019.
- Tsanova-Savova, S., & Ribarova, F. (2013). Flavonols and flavones in some bulgarian plant foods. *Polish Journal of Food and Nutrition Sciences*, 63(3).
- Tseng, T. H., Chien, M. H., Lin, W. L., Wen, Y. C., Chow, J. M., Chen, C. K., ... & Lee, W. J. (2017). Inhibition of MDA-MB-231 breast cancer cell proliferation and tumor growth by apigenin through induction of G2/M arrest and histone H3 acetylation-mediated p21WAF1/CIP1 expression. *Environmental toxicology*, 32(2), 434-444.

- Tuli, H. S., Tuorkey, M. J., Thakral, F., Sak, K., Kumar, M., Sharma, A. K., ... & Bishayee, A. (2019). Molecular mechanisms of action of genistein in cancer: Recent advances. *Frontiers in pharmacology*, 10, 1336.
- Turan I, Demir S, Misir S, Kilinc K, Mentese A, et al. (2015). Cytotoxic effect of Turkish propolis on liver, colon, breast, cervix and prostate cancer cell lines. *Trop J Pharm Res* 14, 777–782.
- Valente MJ, Baltazar AF, Henrique R, et al. (2011) Biological activities of Portuguese propolis: protection against free radical-induced erythrocyte damage and inhibition of human renal cancer cell growth in vitro. *Food Chem Toxicol* 49: 86–92.
- Vargas, A. J., & Burd, R. (2010). Hormesis and synergy: pathways and mechanisms of quercetin in cancer prevention and management. *Nutrition reviews*, 68(7), 418-428.
- Vatansever, H. S., Sorkun, K., Gurhan, S. I. D., Ozdal-Kurt, F., Turkoz, E., Gencay, O., & Salih, B. (2010). Propolis from Turkey induces apoptosis through activating caspases in human breast carcinoma cell lines. *Acta histochemica*, 112(6), 546-556.
- Vukovic, N. L., Obradovic, A. D., Vukic, M. D., Jovanovic, D., & Djurdjevic, P. M. (2018). Cytotoxic, proapoptotic and antioxidative potential of flavonoids isolated from propolis against colon (HCT-116) and breast (MDA-MB-231) cancer cell lines. *Food Research International*, 106, 71-80.
- Waks, A. G., & Winer, E. P. (2019). Breast cancer treatment: a review. *Jama*, 321(3), 288-300.
- Wang, L. (2017). Early diagnosis of breast cancer. *Sensors*, 17(7), 1572.
- Wang, R., Wang, J., Dong, T., Shen, J., Gao, X., & Zhou, J. (2019). Naringenin has a chemoprotective effect in MDA-MB-231 breast cancer cells via inhibition of caspase-3 and-9 activities. *Oncology letters*, 17(1), 1217-1222.
- Wang, W., Xu, Z. Z., Costanzo, M., Boone, C., Lange, C. A., & Myers, C. L. (2017). Pathway-based discovery of genetic interactions in breast cancer. *PLoS genetics*, 13(9), e1006973.
- Wang, Y., Wu, J., Lin, B., Li, X., Zhang, H., Ding, H., ... & Luo, H. (2014). Galangin suppresses HepG2 cell proliferation by activating the TGF- β receptor/Smad pathway. *Toxicology*, 326, 9-17.
- Watabe, M., Hishikawa, K., Takayanagi, A., Shimizu, N., & Nakaki, T. (2004). Caffeic acid phenethyl ester induces apoptosis by inhibition of NF κ B and activation of Fas in human breast cancer MCF-7 cells. *Journal of Biological Chemistry*, 279(7), 6017-6026.
- Watanabe, M. A. E., Amarante, M. K., Conti, B. J., & Sforcin, J. M. (2011). Cytotoxic constituents of propolis inducing anticancer effects: a review. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, 63(11), 1378-1386.

- Wei, L., Wanting, L. I., Tong, L. I., Chengfei, X. U., Tang, S., & Gan, J. (2017). Effects of genistein on apoptosis and EGFR/PI3K/Akt signal transduction pathway in triple-negative breast cancer MDA-MB-231 cells. *Chinese Pharmacological Bulletin*, 33(10), 1376-1381.
- Weng MS, Liao CH, Chen CN, et al. (2007) Propolin H from Taiwanese propolis induces G1 arrest in human lung carcinoma cells. *J Agric Food Chem* 55: 5289–98.
- World Health Organization (WHO). *Global Health Estimates 2020: Deaths by Cause, Age, Sex, by Country and by Region, 2000-2019*. WHO; 2020.
- Wu, J., Omene, C., Karkoszka, J., Bosland, M., Eckard, J., Klein, C. B., & Frenkel, K. (2011). Caffeic acid phenethyl ester (CAPE), derived from a honeybee product propolis, exhibits a diversity of anti-tumor effects in pre-clinical models of human breast cancer. *Cancer letters*, 308(1), 43-53.
- Xuan, H., Li, Z., Yan, H., Sang, Q., Wang, K., He, Q., ... & Hu, F. (2014). Antitumor activity of Chinese propolis in human breast cancer MCF-7 and MDA-MB-231 cells. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 2014.
- Ye, D., Li, Z., & Wei, C. (2018). Genistein inhibits the S-phase kinase-associated protein 2 expression in breast cancer cells. *Experimental and therapeutic medicine*, 15(1), 1069-1075.
- Yen, C. H., Chiu, H. F., Wu, C. H., Lu, Y. Y., Han, Y. C., Shen, Y. C., ... & Wang, C. K. (2017). Beneficial efficacy of various propolis extracts and their digestive products by in vitro simulated gastrointestinal digestion. *LWT*, 84, 281-289.
- Yildiztugay, E., Ozfidan-Konakci, C., Karahan, H., Kucukoduk, M., & Turkan, I. (2019). Ferulic acid confers tolerance against excess boron by regulating ROS levels and inducing antioxidant system in wheat leaves (*Triticum aestivum*). *Environmental and Experimental Botany*, 161, 193-202.
- Yin, X., Fu, X., Cheng, H., & Liang, L. (2020). α -Tocopherol and naringenin in whey protein isolate particles: Partition, antioxidant activity, stability and bioaccessibility. *Food Hydrocolloids*, 106, 105895.
- Yuan, J., Ge, K., Mu, J., Rong, J., Zhang, L., Wang, B., ... & Xia, G. (2016). Ferulic acid attenuated acetaminophen-induced hepatotoxicity through down-regulating the cytochrome P 2E1 and inhibiting toll-like receptor 4 signaling-mediated inflammation in mice. *American journal of translational research*, 8(10), 4205.
- Yue, X., Zhao, Y., Xu, Y., Zheng, M., Feng, Z., & Hu, W. (2017). Mutant p53 in cancer: accumulation, gain-of-function, and therapy. *Journal of molecular biology*, 429(11), 1595-1606.
- Zabaiou, N., Fouache, A., Trousson, A., Baron, S., Zellagui, A., Lahouel, M., & Lobaccaro, J. M. A. (2017). Biological properties of propolis extracts: Something new from an ancient product. *Chemistry and physics of lipids*, 207, 214-222.

- Zabaiou, N., Fouache, A., Trousson, A., Buñay-Noboa, J., Marceau, G., Sapin, V., ... & Lobaccaro, J. M. A. (2019). Ethanolic extract of Algerian propolis decreases androgen receptor transcriptional activity in cultured LNCaP cells. *The Journal of steroid biochemistry and molecular biology*, 189, 108-115.
- Zaman, S., Wang, R., & Gandhi, V. (2014). Targeting the apoptosis pathway in hematologic malignancies. *Leukemia & lymphoma*, 55(9), 1980-1992.
- Zhang, G., Gong, S., Yu, D., & Yuan, H. (2009). Propolis and Herba Epimedii extracts enhance the non-specific immune response and disease resistance of Chinese sucker, *Myxocyprinus asiaticus*. *Fish & shellfish immunology*, 26(3), 467-472.
- Zhang, W., Zhang, B., Bowen, L. I. U., & Cao, X. (2013). Apigenin induction of p53-independent apoptosis in MDA-MB-231 breast cancers. *Chinese Journal of Clinical Oncology*, 40(3), 134-139.
- Zhao, Z., Jin, G., Ge, Y., & Guo, Z. (2019). Naringenin inhibits migration of breast cancer cells via inflammatory and apoptosis cell signaling pathways. *Inflammopharmacology*, 27(5), 1021-1036.
- Zhong, X., Wu, K., He, S., Ma, S., & Kong, L. (2003). Effects of quercetin on the proliferation and apoptosis in transplantation tumor of breast cancer in nude mice. *Sichuan da xue xue bao. Yi xue ban= Journal of Sichuan University. Medical science edition*, 34(3), 439-442.
- Zhou, X. L., Yang, J., Qu, X. J., Meng, J., Miao, R. R., & Cui, S. X. (2019). M10, a Myricetin-3-ObD-lactose sodium salt, prevents ulcerative colitis through inhibiting necroptosis in mice. *Frontiers in Pharmacology*, 11, 1458.
- Zhu, L., & Xue, L. (2019). Kaempferol suppresses proliferation and induces cell cycle arrest, apoptosis, and DNA damage in breast cancer cells. *Oncology Research Featuring Preclinical and Clinical Cancer Therapeutics*, 27(6), 629-634.
- Zingue, S., Cisilotto, J., Fogang, R. C. M., Tchoupang, E. N., Ndinteh, D. T., Tchuenguem Fohouo, N. F., ... & Creczynski-Pasa, T. B. (2021). The antimammary tumor effects of ethanolic extract of propolis from Adamawa region (Cameroon) are by apoptosis via reactive oxygen species-mediated mitochondrial pathway. *Environmental Toxicology*, 36(5), 861-873.
- Zou, W. W., & Xu, S. P. (2018). Galangin inhibits the cell progression and induces cell apoptosis through activating PTEN and Caspase-3 pathways in retinoblastoma. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 97, 851-863.

Recherche sur l'effet de la propolis et des constituants bioactifs sur le cycle cellulaire et l'apoptose dans le cas d'un cancer du sein

Résumé

La propolis est un produit apicole, utilisé pour ses effets antioxydante, anti-inflammatoire, immunomodulatrice et antibactérienne. La propolis et ses composés actifs ont attiré l'attention de la communauté scientifique par ces effets thérapeutiques et chimiopréventives vis-à-vis divers pathologie y compris le cancer. L'objectif de ce travail est de faire une recherche sur les effets anticancéreux de la propolis et ses constituants bioactifs sur le cycle cellulaire et l'apoptose des cellules cancéreuses du sein humaine. Il a été constaté que la propolis et/ou ses constituants bioactifs possèdent des effets cytotoxiques sur différentes lignées cellulaires du cancer du sein. Cette cytotoxicité revient à leurs capacité d'induction de l'apoptose par action sur les molécules régulatrices de l'apoptose comme : Bcl2, Bax, Caspases, p53, ... etc, et par l'arrêt du cycle cellulaire en ciblant différents molécules régulatrices du cycle cellulaire telles que : les cyclines et les CDK, les protéines inhibitrices du cycle cellulaire p21, p27 , et la perturbation de la signalisation cellulaire à travers divers voies : Nf-KB, MAPK, PI3K/AKT, ERK, Junk-STAT... etc. Ce travail de recherche a permis de conclure que la propolis et ses composants bioactifs peuvent être une véritable source pour développer de nouveaux médicaments anticancéreux contre le cancer du sein.

Mots clés : Cancer du sein, Effets anticancéreux, Cycle cellulaire, Apoptose, Propolis, Composés bioactifs.

Abstract

Propolis is a bee product, used for these antioxidant, anti-inflammatory, immunomodulatory and antibacterial effects. This substance and these active compounds have attracted the attention of the scientific community by its therapeutic and chemopreventive effects against various pathologies including cancer. The aim of this work is to research the anticancer effects of propolis and its bioactive constituents on the cell cycle and apoptosis of human breast cancer cells. It has been found that propolis and / or its bioactive constituents have cytotoxic effects on various breast cancer cell lines. This cytotoxicity comes down to their capacity to induce apoptosis by acting on molecules regulating apoptosis such as: Bcl2, Bax, caspases, p53,... etc and by stopping the cell cycle by targeting different molecules regulating the cycle cellular such as: cyclins and CDKs, cell cycle inhibitor proteins p21, P27.... And the disruption of cell signaling through various pathways: Nf-KB, MAPK, PI3K / AKT, ERK, Junk-STAT... etc. This research work has led to the conclusion that propolis and its bioactive components can be a real source for developing new anticancer drugs in breast cancer.

Keywords: Breast cancer, Anti-cancer effects, Cell cycle, Apoptosis, Propolis, Bioactive compounds.

الملخص

العكبر هو أحد منتجات النحل ، يستخدم لمضادات الأكسدة والتأثيرات المضادة للالتهابات والمضادة للبكتيريا. جذبت هذه المادة وهذه المركبات النشطة انتباه المجتمع العلمي من خلال آثارها العلاجية والوقائية الكيميائية ضد الأمراض المختلفة بما في ذلك السرطان. الهدف من هذا العمل هو البحث في التأثيرات المضادة للسرطان للعكبر ومكوناته النشطة بيولوجيًا على دورة الخلية وموت الخلايا المبرمج لخلايا سرطان الثدي البشرية. لقد وجد أن البروبوليس و / أو مكوناته النشطة بيولوجيًا لها تأثيرات سامة للخلايا على خطوط خلايا سرطان الثدي المختلفة. تنخفض هذه السمية ، Bcl2 ، Bax ، الخلووية إلى قدرتها على إحداث موت الخلايا المبرمج من خلال العمل على الجزيئات المنظمة لموت الخلايا المبرمج مثل caspases ، p53 ، الخ ، وعن طريق إيقاف دورة الخلية عن طريق استهداف الجزيئات المختلفة التي تنظم الدورة الخلووية مثل ... ، p53 ، cyclins و Nf-KB ، MAPK ، PI3K / وتعتيل إشارات الخلية من خلال مسارات مختلفة ... ، p21 ، P27 ، بروتينات مثبطات دورة الخلية CDKs / الخ. أدى هذا العمل البحثي إلى استنتاج مفاده أن البروبوليس ومكوناته النشطة بيولوجيًا يمكن أن تكون مصدرًا حقيقيًا لتطوير عقاقير جديدة مضادة لسرطان الثدي

الكلمات المفتاحية: سرطان الثدي ، التأثيرات المضادة للسرطان ، دورة الخلية ، موت الخلايا المبرمج ، البروبوليس ، المركبات النشطة بيولوجيا