

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية
République Algérienne Démocratique et Populaire
وزارة التعليم العالي والبحث العلمي
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique
جامعة محمد السديق بن يحيى - جيجل
Université Med-Seddik Benyahia - Jijel

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



كلية علوم الطبيعة والحياة
قسم البيولوجيا الجزيئية والخلوية

Mémoire de fin d'études

En vue de l'obtention du diplôme : Master Académique en Biologie
Option : Sciences Pharmacologiques

Thème

*Recherche sur l'effet anticancéreux de la propolis
et de ses polyphénols sur le cancer de la prostate.*

Jury de soutenance :

Présidente : Dr. Lamia BENGUEDOUAR

Examinatrice : Dr. Dalila LEBSIR

Encadrante : Dr. Nada ZABAIYOU

Présenté Par :

Chaima HALA

Nasira FEDSI

Année universitaire : 2020 - 2021

Numéro d'ordre (bibliothèque) :

Remerciements

Pour commencer et parce qu'il existe toujours un début à tout, nous tenons tout particulièrement à remercier ALLAH, le créateur qui nous a créé et qui nous a distingué par la raison. Allah qui nous a donné la puissance, la volonté, la confiance et la patience d'entamer et de terminer ce mémoire.

Nous remercions chaleureusement notre encadrante madame le Docteur Nada ZABAIYOU pour son sérieux, sa disponibilité, ses précieux conseils, ses orientations et surtout pour ses très grandes qualités humaines et sa gentillesse durant la réalisation de ce modeste travail.

Nos plus vifs remerciements vont aussi aux membres de jury, madame le Docteur Lamia BENGUEDOUAR et madame le Docteur Dalila LEBSIR qui ont accepté d'évaluer notre travail et de l'enrichir par leurs propositions.

A la fin, un grand merci à tous les enseignants du département de Biologie Moléculaire et cellulaire.

Ainsi qu'à toutes les personnes qui ont participé, de près ou de loin, à la réalisation de ce travail.

Sommaire

Remerciement
Sommaire
Liste des figures
Liste des abréviations
Introduction1

Chapitre I : cancer de la prostate

I.1. Définition et fonctions de la prostate3
I.2. Anatomie et histologie de la prostate4
I.3. Cancer de la prostate4
I.3.1. Biologie moléculaire de la carcinogenèse prostatique7
I.3.2. Symptômes du cancer de la prostate11
I.3.3. Diagnostic du cancer de la prostate.....12
I.3.4. Traitement du cancer de prostate12

Chapitre II : la propolis, composition et activités biologiques

II. la propolis, composition et activités biologiques.....15
II.1. Définition et historique15
II.2. Origine et composition de la propolis.....16
II.3. Activités biologiques de la propolis.....20
II.3.1. Activité antibactérienne, antifongique et antiprotozoaire21
II.3.2. Activité antioxydante22
II.3.3. Activité anti-inflammatoire.....22
II.3.4. Activité cancéreuse de la propolis23
II.3.5. Activité anticancéreuse des polyphénols de la propolis24

Chapitre III : Effet de la propolis et de ses polyphénols

III. Effet de la propolis et de ses polyphénols sur le cancer de la prostate	28
III.1. Introduction	28
III.2. Effet de la propolis sur le cancer de la prostate	28
III.3. Effet des polyphénols de la propolis sur le cancer de la prostate	32
Conclusion et perspectives	51
Références bibliographiques	53
Résumé	

Liste des figures

Figure 1 : Anatomie et histologie de la prostate humaine	4
Figure 2 : Etapes de progression du cancer de la prostate chez l'homme.....	6
Figure 3 : principales voies de signalisation impliquées dans le développement et la progression du cancer de la prostate	10
Figure 4 : Abeilles ouvrières tapissant les trous des ruches avec de la propolis	15
Figure 5 : Composition chimique de la propolis	17
Figure 6 : Mécanisme d'action de la diosmine dans l'inhibition de cancer de la prostate.....	37
Figure 7 : Mécanisme d'action du CAPE dans l'atténuation des métastases et l'inhibition de la prolifération des cellules cancéreuses de la prostate.....	39
Figure 8 : Représentation schématique des mécanismes des cascades de signalisation inhibées et activées par la quercétine dans les cellules cancéreuses de la prostate.....	46
Figure 8 : Structures chimiques des polyphénols étudiés.....	48
Figure 9 : Figure récapitulatives présentant les principaux mécanismes d'action des polyphénols de la propolis sur le cancer de la prostate	49

Liste des abréviations

AR : Androgen Receptor

ARE : Androgen Responsive Elements

AP-1 : Activator Protein-1

Bax : Bcl-2-associated x

Bcl-2 : B cell lymphoma-2

Bcl-xL : B-cell lymphoma-extra Large

CAT : Catalase

CCNE2 : Cyclin E2

CDC25A : Cell Division Cycle 25 A

CDKN1B : Cyclin Dependent Kinase Inhibitor 1B.

CDK4 : Cyclin Dependant Kinase 4

Cdk2 : Cyclin Dependent Kinase 2

CD44+/CD133+ : Cluster Of Differentiation

CRPC : Castration Resistant Prostate Cancer

DCFH-DA : Cell permeant reagent 2'-7'Dichlorofluorescin Diacetate

DEDD2 : Death Effector Domain Containing 2

DHT : Dihydrotestosterone

DHEA : Dehydroepiandrosteron

EMT : Epithelial Mesenchymal Transition

EGF : Epidermal Growth Factor

EGFR : Epidermal Growth factor Receptor

EGR3 : Early Growth Response 3

ERK : Extracellular signal Regulated Kinase

FGF : Fibroblast Growth Factor

FOXO3a : Forkhead box O

FZD6 : Frizzled Class Receptor 6

GATA2 : GATA Binding Protein 2

GSK3 β : Glycogen Synthase Kinase 3

HDAC1 : Histone Deacetylase 1

HSP90 : Heat Shot Protein 90

hs-CRP : high sensitive C-Reactive Protein

IGF : Insulin-like Growth Factor

IGFBP7 : Insulin-like Growth Factor-Binding Protein 7

IL-1 β : Interleukin 1 beta

IL-6 : Interleukin 6

IL-8 : Interleukin

IKK : I κ B Kinase

ITRAO : Isobaric Tag for Relative and Absolute Quantitation

KEAP1 : Kelch-like ECH Associated Protein 1

KGF : Keratinocyte Growth Factor

LDH : Lactate Dehydrogenase

LH-RH : Luteinizing Hormone Releasing Hormone

LPS : LipoPolySaccharides

MAPK : Mitogen Activated Protein Kinase

MMP : Matrix Metallo Proteinases

mpMRI : multi-parametric Magnetic Resonance Imaging

mTOR : mammalian Target Of Rapamycin

Myc : Myelocytomatosis

Nav1.7 : Voltage-gated sodium ion channel subtype 1.7

NF- κ B : Nuclear Factor kappa B

Nox : NADPH oxidases

Nrf2 : Nuclear factor E2-Related Factor 2

PARP-1 : Poly [ADP-ribose] polymerase 1

PCNA : Proliferating Cell Nuclear Agent

PIN : Prostatic Intraepithelial Neoplasia

PIK3CA : Phosphatidylinositol-4,5- Bisphosphate 3-Kinase Catalytic Subunit Alpha

PI3K/Akt/mTOR : Phosphatidylinositides 3-kinases/protein kinase B/mammalian Target Of Rapamycin

PLK1 : Serine/threonine-protein Kinase

PTEN : Phosphatase and TENsin homologue

PSA : Prostate Specific Antigen

ROS : Reactive Oxygen Species

SCN9A : Sodium voltage-gated Channel Alpha subunit 9

SOD : Super Oxide Dismutase

SNAI1 : Snail Family Transcriptional Repressor 1

TMPRSS2 : Transmembrane Protease Serine 2

TMEPA1 : prostate cancer Transmembrane Protein Androgene induced 1

TNF : Tumor Necrosis Factor

TNFR2 : Tumor Necrosis Factor Receptor -1

TRAIL : TNF-Related Apoptosis-Inducing Ligand

uPA : urokinase-type Plasminogen Activator

Wint : Wingless et int

XIAP : X-linked Inhibitor of Apoptosis Protein

Introduction

Le cancer de la prostate est le cancer le plus fréquent chez l'homme et constitue la deuxième cause de mortalité par cancer après celui du poumon. De multiples facteurs contribuent à l'incidence et aux prévalences élevées du cancer de la prostate tels que l'âge, les antécédents familiaux et la race, mais aussi un régime riche en graisses et l'obésité (Zabaiou et al., 2019).

Pour les cancers de la prostate localisés, la prostatectomie, la radiothérapie et l'hormonothérapie constituent de bonnes approches thérapeutiques. Cependant, la récurrence et l'apparition des métastases et des effets indésirables des traitements restent toujours des problèmes majeurs dans le traitement du cancer de la prostate (Rozet et al., 2020).

Les composés naturels sont une source riche et prometteuse pour la découverte de nouveaux agents pharmaceutiques (Wali et al., 2019 ; Anand et al., 2019). Parmi ces composés, il y a la propolis, fabriquée par les abeilles à partir de leurs propres sécrétions et des différentes substances récoltées à partir de divers bourgeons des arbres et des plantes (Pobiega et al., 2019 ; Xu et al., 2020).

Différentes études ont montré que la propolis possède diverses propriétés biologiques et pharmacologiques, notamment antibactériennes, antifongiques, anti-inflammatoires, antioxydantes, hépatoprotectrices, immunostimulatrices et anticancéreuses (Abdelrazeg et al., 2020 ; Salatino et al., 2021).

Son action anticancéreuse a été largement étudiée *in vitro* sur diverses lignées cellulaires et *in vivo* sur divers modèles animaux. Elle agit sur la prolifération cellulaire, la survie, l'apoptose, la migration et l'invasion cellulaire ainsi que l'angiogenèse et ceci en modulant l'expression des différentes molécules et protéines impliquées dans diverses voies de signalisations. Ses activités biologiques sont attribuées à ses substances bioactives notamment les polyphénols (Dezmirean et al., 2020).

Le but de ce travail est donc de réaliser une petite recherche bibliographique sur l'effet de la propolis et de ses polyphénols sur le cancer de la prostate.

La recherche est divisée en trois parties. La première est basée sur la recherche sur le cancer de la prostate, entre cancérogenèse et traitement, suivie d'une petite recherche sur la propolis, sa composition et ses principaux effets biologiques et la troisième partie est consacrée à la recherche des effets anticancéreux de la propolis et de ses polyphénols sur le cancer de la prostate.

Chapitre I
Cancer de la
prostate

I. Cancer de la prostate

I.1. Définition et fonctions de la prostate

La prostate est une glande qui fait partie des appareils reproducteur et urinaire de l'homme, située sous la vessie entre la symphyse pubienne et le rectum. Chez l'homme, la prostate est formée de 2 lobes qui entourent la partie supérieure de l'urètre sur 3 à 4 cm (Cojocar, 2021). La prostate saine a la forme d'une châtaigne (3 cm de haut, 2.5 cm de profondeur et 4 cm de largeur chez un adulte jeune). C'est au niveau de la prostate que se rejoignent l'urètre, le canal déférent et les vésicules séminales (Abd-Alazeez et al., 2021).

La prostate est impliquée dans la fertilité et l'éjaculation (Verze et al., 2016). Les sécrétions prostatiques participent à la formation du sperme et constituent 30 % du volume du liquide séminal. Celui-ci est essentiellement produit par les vésicules séminales, les glandes bulbo-urétrales (glandes de Cowper) et la prostate. Les canaux déférents provenant des testicules acheminent les spermatozoïdes jusqu'à la prostate. Le mélange de ceux-ci avec le liquide séminal constitue le sperme (Levin, 2017). Elle joue aussi un rôle dans le contrôle du jet d'urine. L'urètre s'étend de la vessie au pénis en passant par la prostate où il est enveloppé par les fibres musculaires de la glande. Ces fibres, contrôlées par le système nerveux autonome, se contractent afin de ralentir ou d'arrêter le jet d'urine (Sun et al., 2017).

I.2. Anatomie et histologie de la prostate

Après la description des lobes prostatiques par Lowsley (Lowsley, 1915), le modèle anatomique actuellement accepté est celui proposé par McNeal en 1981. Selon lui, la prostate est composée de trois zones différentes :

1. Une zone transitionnelle, qui donne naissance à 25 % des adénocarcinomes. Cette zone est située au milieu de la prostate, entre la zone périphérique et la zone centrale.
2. Une zone périphérique, qui est la région la plus proche du rectum. C'est le siège de 75 % des adénocarcinomes.
3. Une zone centrale, située devant la zone de transition et constitue la partie de la prostate la plus éloignée du rectum.

Sur le plan histologique, la prostate est formée de deux contingents cellulaires principaux, l'épithélium glandulaire et le stroma fibromusculaire. C'est à partir de l'épithélium que se développe le carcinome prostatique (Liao et al., 2018).

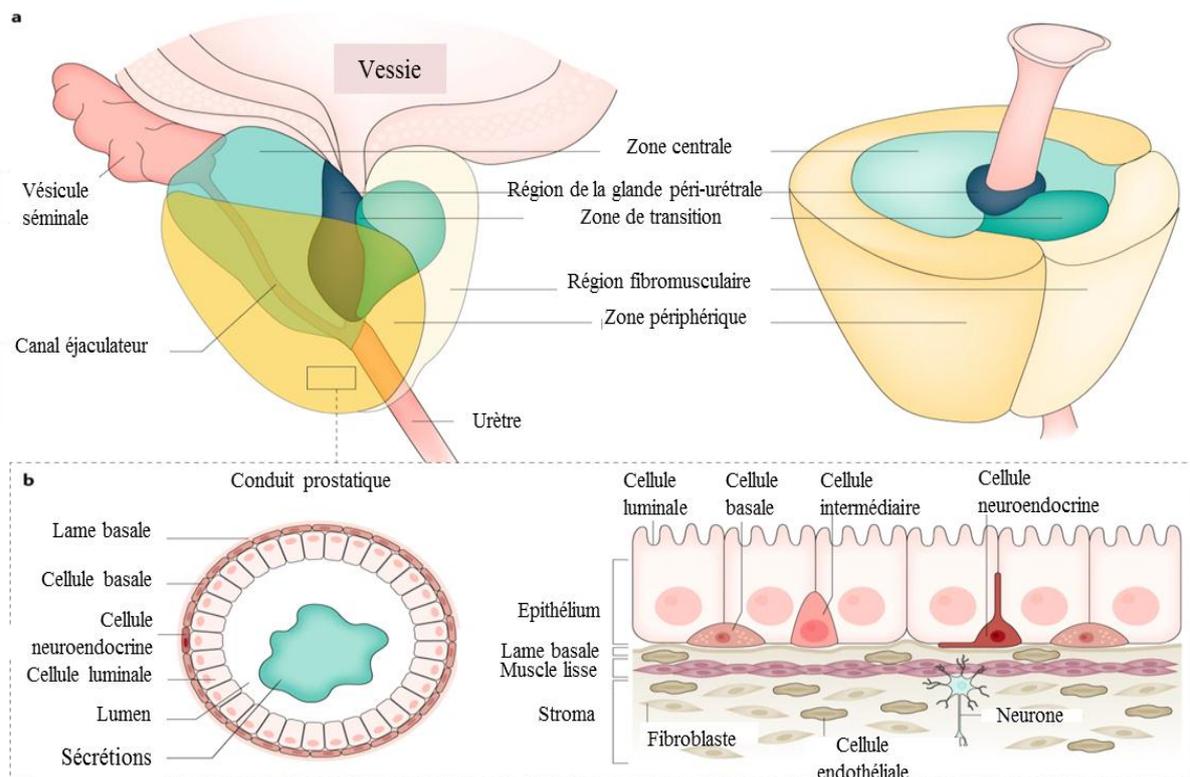


Fig.1 Anatomie et histologie de la prostate humaine (Rebello et al., 2021).

a | La prostate peut être divisée en 3 régions anatomiques : la zone centrale, la zone de transition et la zone périphérique. La plupart des tumeurs proviennent de la zone périphérique. b | Chaque région comprend des canaux et des acini intégrés dans le stroma, qui contient divers types de cellules, principalement des cellules musculaires lisses mais aussi des fibroblastes, qui jouent un rôle important dans le développement de la prostate. Les canaux et les acini comprennent une seule couche d'épithélium cylindrique, entourée d'une couche de cellules épithéliales basales, qui produisent la membrane basale, une couche de matrice extracellulaire qui est ancrée aux cellules stromales. Des cellules neuroendocrines sont également présentes dans le canal.

I.3. Cancer de la prostate

Le cancer de la prostate est la deuxième tumeur maligne la plus fréquente chez les hommes après le cancer du poumon dans le monde et la cinquième cause de décès dans le monde sur la base des estimations Globocan 2018 (Dong et al., 2019), comptant 1 276 106 nouveaux cas et causant 358 989 décès (3,8% de tous les décès dus au cancer chez les hommes) en 2018 (Rawla, 2019).

Selon les dernières données disponibles de l'Organisation Mondiale de la Santé, le cancer de prostate représentait 6,2 % des nouveaux cas de cancers enregistrés en 2020 en Algérie avec 3597 nouveaux cas et représente le 4^{ème} type de cancer le plus répandu (Globocan, 2020).

Le cancer de la prostate est considéré comme un cancer hormono-dépendant car il est sous influence directe des hormones androgènes, notamment la testostérone (Kaulanjan et al., 2020). Il est le plus souvent un adénocarcinome qui se développe à partir de l'épithélium normal de la prostate grâce à un processus de transformation histologique en plusieurs étapes, régi par divers changements moléculaires sous-jacents (Shen et Abate-Shen, 2010).

Le carcinome prostatique se développe principalement dans la zone périphérique à partir des cellules épithéliales. La première phase de développement de l'adénocarcinome prostatique correspond à la forme localisée suivie d'une extension locale (Loubeau, 2012).

La néoplasie intraépithéliale prostatique PIN (*Prostatic Intraepithelial Neoplasia*) est le premier stade de développement anormal des cellules épithéliales du tissu glandulaire prostatique et considérée comme étant le précurseur putatif du cancer de la prostate. Il existe deux types de PIN, la PIN de bas grade caractérisée par la présence de cellules épithéliales irrégulières à noyaux hyperchromatiques et pléomorphes et une stratification nucléaire et la PIN de haut grade à haut niveau de ces anomalies cellulaires (Montironi et al., 2011).

L'épithélium prostatique subit ensuite plusieurs modifications qui conduisent à la formation d'un carcinome envahissant d'abord la prostate, puis franchissant la capsule prostatique suivie de la perte de la couche basale (Gundem et al., 2015). Ensuite, les cellules envahissent le stroma et pénètrent dans la circulation sanguine et lymphatique, pour former des métastases dans d'autres organes, le plus souvent au niveau des ganglions et de l'os (Abate Shen et Shen, 2000).

A ce stade de dissémination métastatique à distance de la maladie, la phase hormono-sensible devient hormono-résistante où le patient ne répond plus à l'hormonothérapie qui lui avait été instaurée, ce qui signifie qu'il existe un échappement hormonal. Il est donc appelé cancer résistant à la castration CRPC (*Castration Resistant Prostate Cancer*) (Gleave et al., 2005).

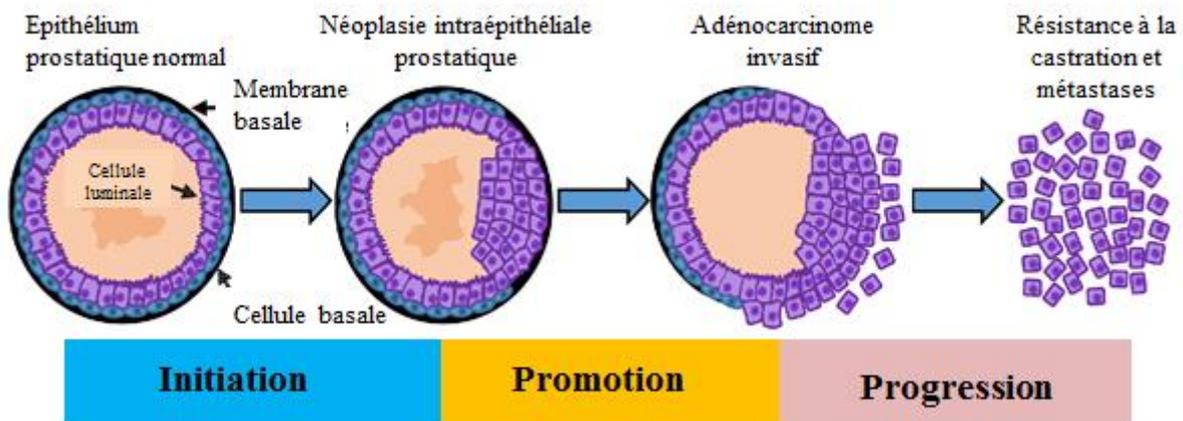


Fig. 2 Etapes de progression du cancer de la prostate chez l'homme (Rybak et al., 2015).

Les stades de progression sont corrélés à la perte de régions chromosomiques spécifiques et de gènes candidats suppresseurs de tumeurs.

L'étiologie du cancer de la prostate est jusqu'à maintenant inconnue. Cependant, plusieurs facteurs de risque semble y être impliqués, principalement l'âge (Perdana et al., 2017), le tabac qui augmente le risque de développement du cancer de la prostate de l'ordre de 30% (Chung et al., 2019), les facteurs hormonaux (Briot et al., 2019) et l'origine ethnique avec une augmentation du risque chez les hommes d'origine africaine (Berroukche et al., 2018).

Afin de classer le cancer de la prostate et d'évaluer son agressivité, le score de Gleason, la classification TNM et la classification de D'Amico sont utilisés. Le score de Gleason est basé sur des critères morphologiques (Kryvenko et al., 2020). De plus il repose sur l'interprétation de la disposition architecturale de la prolifération tumorale observée à faible grandissement (Arvaniti et al., 2018).

La classification TNM permet de classer les cancers de la prostate en fonction de leurs extensions (stade T), de la présence ou pas de métastases dans les ganglions avoisinants la prostate (stade N) et de la présence ou non de métastases à distance (stade M) (Guillaume et al., 2020) et la classification D'Amico, basée sur le toucher rectal, la valeur du dosage de PSA préopératoire et le score de Gleason (D'Amico, 1998).

I.3.1. Biologie moléculaire de la carcinogénèse prostatique

Le cancer de la prostate est le résultat d'interactions complexes entre les cellules épithéliales et les fibroblastes dans une série de processus dynamiques qui peuvent être régulés par les hormones (Leach et Buchanan, 2017).

Les androgènes jouent un rôle majeur dans le développement de la prostate et assure le maintien de la structure et de la fonction de la prostate adulte. Les fonctions biologiques des androgènes sont médiées par les récepteurs aux androgènes AR (*Androgen Receptor*) (Sekino, et al., 2020). AR est une protéine de la superfamille des récepteurs nucléaires, codée par le gène AR (Labriola et al., 2020 ; Kobayashi et al., 2020). AR se trouve dans le cytoplasme de la cellule sous forme inactive, lié à la protéine HSP90 (*Heat Shock Protein 90*). Après fixation de son ligand, AR se dissocie de HSP, des changements conformationnels d'AR se produisent suivis de sa dimérisation et sa translocation nucléaire. Dans le noyau et en association avec des protéines corégulatrices, AR interagit avec de nombreux gènes au niveau d'une région palindromique connue sous le nom d'éléments de réponse aux androgènes ARE (*Androgen Responsive Elements*) induisant l'activation de leur transcription (Shukla et al., 2016 ; Messner et al., 2020).

Les mutations du gène AR sont rares dans les phases initiales du cancer de la prostate (Shukla et al., 2016), cependant, des mutations ponctuelles de AR ont été trouvées chez 10 à 30 % des patients atteints de CRPC. Ces mutations sont principalement localisées dans le domaine de liaison au ligand. Cette altération semble affecter la spécificité du ligand *via* la modification de la stéréochimie de la poche de liaison et permet par conséquent à d'autres hormones comme la DHEA (*Dehydroepiandrosteron*), les œstrogènes, la progestérone, la cortisone et le cortisol d'activer AR (Ehsani et al., 2021).

L'amplification du gène AR a été trouvée chez 20 à 30 % des patients atteints de CRPC entraînant une surexpression de AR (Hu et al., 2017).

En l'absence d'androgènes, d'autres facteurs peuvent également stimuler les récepteurs aux androgènes, tels que les facteurs de croissance, les interleukines et les mutations (Lu et al., 2015 ; Iwamoto et al., 2020).

La voie de signalisation NF- κ B (*Nuclear Factor kappa B*), qui est exprimée de manière constitutive dans de nombreux types de cancers et impliquée dans la progression des tumeurs, régule l'expression des cytokines IL-6 (*Interleukin 6*) et IL-8 (*Interleukin 8*). Le NF- κ B

favorise la survie, la prolifération et l'invasion des cellules dans le cancer de la prostate. Il est stimulé suite à la surexpression de TNF (*Tumour Necrosis Factor*) et ses récepteurs TNFR1 (*Tumor Necrosis Factor Receptor-1*) et TNFR2 au niveau de l'épithélium tumoral (Staal et al., 2018).

L'augmentation de la signalisation NF- κ B conduit à l'activation de AR dans les cellules du cancer de la prostate et cette dernière est inhibée en bloquant la voie de signalisation NF- κ B (Thomas-Jardin et al., 2020).

La voie de transduction du signal PI3K/Akt/mTOR (*Akt Phosphatidylinositides 3-kinases/protein kinase B/Mammalian Target Of Rapamycin*) est impliquée dans la régulation de la survie cellulaire, de la différenciation cellulaire, du métabolisme, de la migration et de l'angiogénèse (Shorning et al., 2020).

La voie PI3K/Akt est anormalement activée dans 40 % des cas de cancers localisés de la prostate et dans plus de 70 % des cancers à stade avancé (Bitting et al., 2013). Ceci est dû à des mutations activatrices et des amplifications, comme celle du gène PIK3CA (*Phosphatidylinositol-4,5-Bisphosphate 3-Kinase Catalytic Subunit Alpha*) codant pour la sous-unité catalytique p110 de PI3K (Park et al., 2018) et la perte de fonction du gène suppresseurs de tumeurs PTEN (*Phosphatase and TENsin homolog*) responsable du contrôle de l'activité de signalisation PI3K/Akt (Park et al., 2018).

Une voie PI3K /Akt aberrante perturbe l'action de ERK (*Extracellular signal Regulated Kinase*) de la voie des MAPK (*Mitogen Activated Protein Kinase*), favorisant ainsi la croissance indépendante de AR. De plus, Akt peut phosphoryler directement AR et activer la transcription de ses gènes cibles (Ehsani et al., 2021).

La voie de signalisation Wnt (*Wingless et int*)/ β -caténine est impliquée dans l'embryogenèse, la prolifération cellulaire, la différenciation, la migration, la communication entre les cellules, la survie et la polarisation cellulaire dans les tissus adultes. Une activation anormale de cette voie par mutation de l'un ou l'autre de ses composants joue un rôle important dans un grand nombre de cancers humains (Hall et al., 2005).

Les patients atteints d'un cancer de la prostate ont aussi une signalisation Wnt/ β -caténine qui s'échappe au contrôle physiologique avec un taux de mutations activatrices de la β -caténine d'environ 5 % qui augmente de 25 à 38 % chez les patients atteints d'un cancer métastatique androgéno-indépendant (Qin et al., 2017). Ces mutations de β -caténine affectent le site de

phosphorylation dépendant de GSK3 β (*Glycogen Synthase Kinase 3*) et empêchent sa dégradation induisant ensuite son accumulation dans le cytosol (da Silva et al., 2013).

La surexpression de la β -caténine dans le cancer de la prostate peut être due à la présence d'une signalisation aberrante d'Akt suite à la perte de PTEN ce qui entraîne une phosphorylation et une inactivation de GSK3 (Qin et al., 2017).

La β -caténine peut jouer le rôle de ligand de AR, elle peut se lier directement à l'extrémité C-terminale de AR, ce qui permet l'activation de la transcription de ses gènes cibles (Shang et al., 2017 ; Khurana et al., 2019).

En plus des gènes suppresseurs de tumeurs critiques, le proto-oncogène Myc (*Myelocytomatosis*) est également surexprimé dans le cancer de la prostate (Fromont et al., 2013). Myc code pour un facteur de transcription qui régule l'expression de plusieurs gènes impliqués dans la prolifération cellulaire, le métabolisme, la fonction mitochondriale et le renouvellement des cellules souches (Shao et al., 2013). Plusieurs études suggèrent que Myc est activé par la surexpression, l'amplification, le réarrangement et l'activation de la voie Wnt/ β -caténine (Pettersson et al., 2018).

L'activation des voies endogènes des MAPK dans le cancer de la prostate est à l'origine de la surexpression des facteurs de croissance EGF (*Epidermal Growth Factor*), FGF (*fibroblast growth factor*), IGF (*Insulin-like Growth Factor*) et KGF (*keratinocyte growth factor*) (da Silva et al., 2013).

MAPK4, une MAPK atypique, favorise la progression du cancer de la prostate *via* l'activation non canonique d'Akt. MAPK4 active AR en améliorant l'expression transcriptionnelle de GATA2 (*GATA Binding Protein 2*) et en stabilisant la protéine GATA2 qui est un facteur de transcription crucial pour induire l'expression et l'activation de AR. L'expression de MAPK4 est corrélée à l'activation d'AR dans le CRPC humain. L'activation concertée de GATA2/AR et d'Akt par MAPK4 favorise la prolifération des cellules du cancer de la prostate, la croissance indépendante du ligand et la résistance à la castration (Shen et al., 2021).

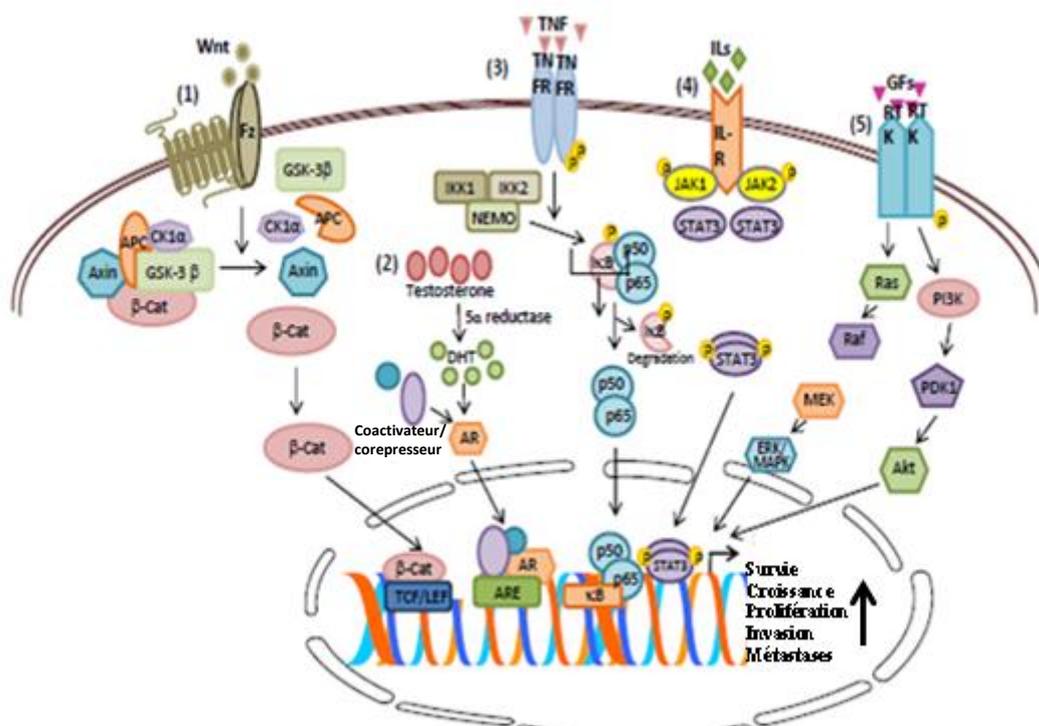


Fig. 3 Principales voies de signalisation impliquées dans le développement et la progression du cancer de la prostate (Ramalingam et al., 2017). Différentes voies de signalisation sont impliquées comme la voie du récepteur AR, la voie des MAPK, la voie PI3K/Akt et la voie wnt/ β -caténine. AKT, akt serine/threonine kinase; AR, androgen receptor; ARE, androgen responsive elements; β -Cat, beta-catenin; DHT, dihydrotestosterone; GF, growth factor; Fz, Frizzled receptor; I B, NF- B inhibitory protein; ILs, interleukins; MAPK, mitogen-activated protein kinase; NF- B, nuclear factor kappa B; PI3K, phosphoinositide-3-kinase; Ras, rat sarcoma protein; RTK, receptor tyrosine kinase; STAT, signal transducers and activators of transcription; TCF/LEF-1, t-cell specific transcription factor/lymphoid enhancer-binding factor; Wnt, wnt ligands

Les androgènes protègent les cellules cancéreuses du cancer de la prostate, de l'apoptose induite par divers stimuli en bloquant l'activation des caspases dans les voies intrinsèques et extrinsèques de la mort cellulaire programmée (Ko et al., 2015).

A l'inverse, les androgènes régulent positivement l'expression des gènes codant pour des protéines anti-apoptotiques. Dans les cellules LNCaP, les androgènes entraînent une augmentation de l'expression des protéines anti-apoptotiques Bcl-2 (*B cell lymphoma-2*) et Bcl-xL (*B-cell lymphoma-extra Large*) (Asmarinah et al., 2014).

Il a été révélé que Bcl-2 est surexprimée dans 30 à 60 % des cancers de la prostate et dans 100 % des formes hormono-indépendantes. Bcl-xL est aussi surexprimé dans 100 % des cancers de la prostate hormono-résistants. Elle sont associées à un faible pronostic de survie, à l'augmentation du risque de récurrence et à l'apparition de métastases (Karnak et al., 2010).

Le changement de l'équilibre pro-oxydant-antioxydant vers l'augmentation de la production de ROS (*Reactive Oxygen Species*) dans le tissu prostatique de l'homme peut jouer un rôle majeur dans l'initiation de la carcinogénèse de la prostate (Udensi et al., 2016).

Clairement, Höll et al. (Höll et al., 2015), ont montré une plus grande production de ROS dans les lignées cellulaires du cancer de la prostate par rapport aux lignées bénignes.

La signalisation induite par l'oxydation peut activer des molécules de transduction de signal telles que PI3K/Akt et MAPK et élever l'activité transcriptionnelle de Nrf2 (*Nuclear factor (erythroid-derived 2)-like 2*), NFκB et AP-1 (*Activator Protein-1*) via la phosphorylation de Jun et la dissociation de Nrf2 et NFκB des complexes protéiques inhibiteurs, respectivement. Il a été démontré que de faibles doses de H₂O₂ (*Hydrogen peroxide*) stimulent la croissance et la migration des cellules cancéreuses de la prostate (Shiota et al., 2013).

Les métalloprotéinases matricielles MMP (*Matrix MetalloProteinases*), impliquées dans les mécanismes d'invasion et des métastases, se sont révélées activées par les ROS et atténuées par l'inhibition de leur production à travers l'inhibition des Nox (*NADPH oxidases*) et l'induction de la surexpression de la SOD (*Superoxide Dismutase*) dans les cellules cancéreuses de la prostate (Shiota et al., 2013).

Le stress oxydant est aussi impliqué dans la résistance à la castration du cancer de la prostate (Mondal et al., 2020).

I.3.2. Symptômes du cancer de la prostate

Le cancer de la prostate est une maladie à évolution lente sur plusieurs années, n'entraînant pas de signes cliniques chez la plupart des hommes au cours de leur vie (Droupy et al., 2019). Les signes cliniques sont associés au dysfonctionnement urinaire et sont caractérisés le plus souvent par un besoin fréquent d'uriner, avec une difficulté à commencer ou à cesser d'uriner et une hématurie en plus d'une jaculation douloureuse (Harrington et al., 2010).

Le stade avancé est caractérisé par l'apparition de douleurs osseuses souvent au niveau du bassin et du dos liées à la présence de métastases au niveau de la colonne vertébrale (Drudge-Coates et al., 2020).

Ces signes sont accompagnés d'un amaigrissement et d'une asthénie dus à la baisse des niveaux des globules rouges (Fervaha, 2019).

I.3.3. Diagnostic du cancer de la prostate

Au stade asymptomatique, le cancer de la prostate peut être suspecté suite à l'élévation des taux du PSA (*Prostate Specific Antigen*) (Alotaibi, 2019). Le PSA est une sérine protéase produite par l'épithélium prostatique et les glandes périurétrales et est présente en grande quantité dans les sécrétions prostatiques. En tant que biomarqueur, il est spécifique à l'organe, mais pas spécifique au cancer, car sa production augmente avec l'âge, le toucher rectal ainsi que l'action d'autres facteurs (Bharti, 2017).

Sa valeur normale est comprise entre 0 et 4 ng/ml. Des valeurs plus élevées peuvent être le témoin d'un problème au niveau de la prostate (Al Nakouzi, 2011). Cependant, l'examen clinique peut permettre de diagnostiquer des formes agressives du cancer de la prostate à PSA normal < 4 ng/ml (Terrier et al., 2017).

Le toucher rectal permet de suspecter la présence d'une anomalie au niveau de la prostate comme la présence d'un nodule induré ou un blindage pelvien (Terrier et al., 2017).

En cas de suspicion de cancer au toucher rectal ou en cas d'élévation du taux de PSA, les biopsies sont demandées. Elles sont réalisées par échoguidage, par voie transrectale, sous anesthésie locale ou rarement générale (Rozet et al., 2020). C'est le meilleur moyen qui permet de détecter et confirmer la présence de lésions cancéreuses après étude histologique (Bouras et al., 2018).

Enfin l'imagerie ou le bilan d'extension par tomodensitométrie, l'IRM multiparamétrique ou mpMRI (*multi-parametric Magnetic Resonance Imaging*) sont aussi demandés selon le besoin (Gatti et al., 2019).

Et afin de pouvoir localiser les métastases osseuses, la scintigraphie osseuse du corps entier est la plus utilisée grâce à son excellente sensibilité, sa disponibilité et son faible coût (Langsteger et al., 2016).

I.3.4. Traitement du cancer de la prostate

Pour les cancers localisés, la prostatectomie radicale constitue le traitement qui assure le meilleur contrôle de la maladie (Rozet et al., 2020). Elle permet l'ablation totale de la prostate et des vésicules séminales. La prostatectomie radicale réduit la mortalité spécifique et globale, les risques de métastases et de progression locale (Metcalf et al., 2017).

La radiothérapie est utilisée en cas de traitement du cancer de prostate localisé. Elle sert à utiliser les rayonnements produits par un accélérateur linéaire de particules pour détruire les cellules cancéreuses. Ils agissent en altérant le patrimoine génétique des cellules (Salez et al., 2017).

La cryothérapie, appelée aussi cryochirurgie, permet de détruire la tumeur grâce au froid intense délivré par une sonde appelée cryosonde. Cette technique, peu invasive, utilise de la neige carbonique ou de l'azote liquide pour congeler la zone traitée (Matillon et al., 2012).

L'objectif de l'hormonothérapie est de diminuer les taux des androgènes circulantes (Rozet et al., 2018). Elle est basée sur l'utilisation de l'hormonothérapie de première génération caractérisée par l'utilisation des agonistes et antagoniste de la LH-RH (*Luteinizing Hormone Releasing Hormone*), qui agissent au niveau de l'hypothalamus pour inhiber la production des androgènes principalement la testostérone par les testicules et le bicalutamide, qui bloque de manière compétitive la liaison entre la dihydrotestostérone DHT (*DiHydroTestosterone*) et le récepteur aux androgènes au niveau des cellules tumorales (Kaulanjan et al., 2020) et, les hormonothérapies de seconde génération comme l'acétate d'abiratérone, qui inhibe la production de la testostérone par les glandes surrénales, l'enzalatumide, l'apalutamide et le darolutamide, qui inhibent, au niveau de la cellule tumorale, la liaison de la DHT au récepteur AR, la translocation nucléaire de AR et la transcription de ses gènes cibles (Bouleftour et al., 2021). Un traitement par hormonothérapie de première génération est indiqué surtout de manière transitoire en association avec la radiothérapie dans les cancers de la prostate localisés ou localement avancés (Spratt et al., 2018).

La chimiothérapie est utilisée en cas des formes métastatique du cancer de prostate (Descote et al., 2008). Elle est moins efficace pour le cancer de la prostate que pour d'autres cancers car les cellules cancéreuses de la prostate prolifèrent moins rapidement que d'autres types de cellules cancéreuses (Rehman et al., 2018).

La vaccination (sipuleucel-T), est une immunothérapie, consistant en la perfusion de cellules mononuclées périphériques, activées *in vitro* par une protéine de fusion. Les patients ont trois prélèvements de cellules sanguines circulantes (semaines 0, 2 et 4), qui permettent de récupérer les cellules immunitaires, en particulier les cellules présentatrices de l'antigène. Ces cellules sont cultivées *in vitro* et activées par la protéine PA2024 (antigène issu de la phosphatase acide prostatique), puis réinjectées 3 jours après le dernier prélèvement (Rozet et al., 2020).

Chapitre II
Propolis,
Composition et
activités biologiques

II. Propolis, composition et activités biologiques

II.1. Définition et historique

Le terme propolis est un terme complexe provenant de deux mots grecs ancien, pro « en défense » et polis « ville », ainsi en apiculture sa signification fait référence à l'hébergement de la ruche (Kasiotis et al., 2017).

La propolis appelée également colle d'abeille, est un mélange naturel résineux collecté par les abeilles (*Apis mellifera L.*) à partir de différentes feuilles, bourgeons et exsudats de plantes (Dezmirean et al., 2020), provenant de nombreuses espèces végétales, tels que les conifères, le pin, le palmier, le peuplier et le bouleau (Ecem Bayram et al., 2020) et partiellement digérés par la β -glycosidase de la salive des abeilles, puis mélangés à la cire d'abeille. La propolis est utilisée par les abeilles pour protéger la communauté des prédateurs, pour sceller les trous dans les ruches d'abeilles et pour stabiliser sa température (Saelao et al., 2020).

Sa couleur varie considérablement du brun foncé au jaune, au vert et au rouge selon son origine géographique et ses sources végétales (Mohd Badijaman et al., 2019).



Fig.3 Abeilles ouvrières tapissant les trous des ruches avec de la propolis (Eroğlu, 2020).

Depuis l'antiquité, l'humanité a toujours utilisé la propolis dans différents domaines, principalement en médecine traditionnelle. En effet, les chercheurs ont déclaré que les propriétés curatives de la propolis ont été identifiées pour la première fois par des

médecins romains et grecs (Machado et al., 2016). Elle a une longue histoire depuis 300 avant JC., comme ayant des effets antibactériens, anticancéreux, anti-inflammatoires, anti-infectieux et cicatrisants (kahramanoglu et al., 2020).

Les anciens Grecs l'ont utilisé pour les suppurations comme on a découvert dans les anciens livres. Les Romains l'ont administré à tous les soldats pour soigner les blessures pendant les différentes invasions (Das et al., 2017).

Des représentations d'abeilles produisant de la propolis ont été trouvées sur des vases égyptiennes antiques (Prance et al., 2003). On estime que les égyptiens ont appris la fonction de momification par la propolis des abeilles et l'ont utilisé dans les processus de momification (Silva-Carvalho et al., 2015).

De plus de nombreuses autres civilisations anciennes, telles que la civilisation chinoise, la civilisation indienne et la civilisation arabe, croyaient toutes au pouvoir curatif de la propolis surtout dans le traitement des plaies, des ulcères et de certaines lésions cutanées (Siheri et al., 2017). En Chine, la propolis était aussi reconnue comme anti-infectieux et médicament anticancéreux (Chanet et al., 2012) et les arabes l'utilisaient comme un antiseptique, un agent cicatrisant et un désinfectant buccal (Silva-Carvalho et al., 2015).

Des scientifiques ont déclaré que les médecins ont utilisé efficacement la propolis pour le traitement des blessures pendant la guerre anglo-boer ainsi que pendant la seconde guerre mondiale (Anjum et al., 2019).

II.2. Origine et composition de la propolis

La composition détaillée de la propolis est difficile à établir. On pense que les mélanges des différents composés et molécules contenus dans la propolis contribuent de manière synergique à sa composition brute qui peut être composée de résine (50%), de cire (30%), des huiles essentielles (10%), de pollen (5%) et d'autres composés organiques (5%) (figure 4) (Meto et al., 2019 ; Abdelrazeg et al., 2020 ; Kapare et al., 2020).

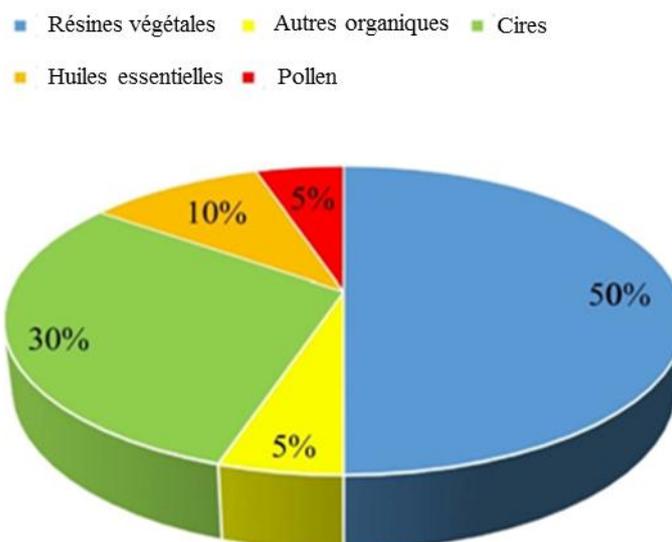


Fig. 4 Composition chimique de la propolis (Przybyłek et Karpinski, 2019).

Le nombre de composants chimiques identifiés de la propolis a dépassé 500 (Yañez et al., 2021). Elle contient différents types de composants chimiques comme les polyphénols, les chalcones (chalcone d'alpinette, chalcone de naringénine), terpènes et sesquiterpènes (géraniol, nérolédol, b-bisabolol, guaiol et farnisol) (Al Ghamdi et al., 2017), les alcools et leur dérivés (alcool cinnamylique, glycérol), les acides aliphatiques et les esters aliphatiques (comme l'acide acétique, acide angélique, acide butyrique, acide crotonique, acide fumarique et acide isobutyrique) (Martinotti et Ranzato, 2015), les hydrocarbures aliphatique (tel que l'eicosane, 1-octadécène, le tricosane, le pentacosane et l'eicosane), les acides aminés (comme l'alanine, l'arginine, l'asparagine, l'acide aspartique et la cystéine) (Chaa et al., 2019), les dérivés de benzaldéhyde (comme la vanilline, les aldéhydes caproïques et l'isovanilline *p*-hydroxybenzaldéhyde) (Abdulkhani et al., 2017), l'acide benzoïque et ses dérivés (tel que l'acide benzoïque, l'acide salicylique et l'acide gentisique), les enzymes (glucose-6-phosphatase, phosphatase acide, adénosine triphosphatase et succinique déshydrogénase) (Pasupuleti et al., 2017), les esters (palmitate de méthyle, cinnamyl-trans-4-coumarate, palmitate d'éthyle, ester de méthyle d'acide stéarique, ester de phtalate, benzoate de benzyle), les acides gras (acides C7-C18), les minéraux (comme le Sr, Ba, Cd, Sn, Pb, Ti, Ag, Co et K), les sucres (d-ribofuranose, d-fructose, d-glucitol, d-gulose, talose, saccharose et d-glucose) et les vitamines (B1, B2, B6, C et E) (Al Ghamdi et al., 2017).

Parmi les classes des polyphénols isolés à partir de la propolis, les plus répandus sont les acides phénoliques (l'acide caféique, l'acide ferrulique, l'acide myristique, l'acide cinnamique, l'acide *p*-coumarique (Anjum et al., 2019 ; Yañez et al., 2021) et les flavonoïdes (des familles des flavones (lutéoline), flavonols (quercétines et dérivés), flavanones (pinocembrine et naringénine), flavanonols (garbanzol et alnustinol), isoflavones (calycosine), isodihydroflavones (daidzéine), flavanes, isoflavanes (vestitol et dérivés) et néoflavonoïdes (homopterocarpine et medicarpine)) (Yañez et al., 2021). Les flavonoïdes sont les molécules bioactives les plus importantes. Ils sont utilisés pour déterminer la qualité des échantillons de propolis (Habryka et al., 2020).

Jusqu'à 2012, les chercheurs ont identifié moins de 330 polyphénols. Entre 2013 et 2018, 218 nouveaux polyphénols ont été identifiés, donc jusqu'à l'année 2018 au moins 548 de ces molécules ont été isolées (Šturm et al., 2019). 113 flavonoïdes ont été rapportés entre 2000 et 2012. Et pour la première fois 92 flavonoïdes ont été isolés y compris leurs glycosides entre 2013 et 2018 (Huang et al., 2014 ; Šturm et al., 2019). Concernant la classe des terpénoïdes, au totale 133 composés ont été découverts jusqu'à 2018 (Šturm et al., 2019).

La composition chimique de la propolis varie considérablement en fonction de son origine géographique, de sa source végétale, les facteurs climatiques, de la saison de récolte et les Espèces d'abeilles (Afrouzan et al., 2017 ; Bueno-Silva et al., 2017 ; Dezmirean et al., 2020).

La propolis méditerranéenne est caractéristique des régions subtropicales comme l'Algérie, la Grèce, la Sicile, la Malte, le Chypre, le Portugal et la Croatie. Elle provient principalement de la résine de *Cupressus sempervirens* (Kocot et al., 2018).

La propolis des pays méditerranéens est caractérisée par la présence des acides phénoliques et de leurs esters et des flavonoïdes. Néanmoins, dans certains pays, comme la Sicile, la Grèce et la Malte, les diterpènes sont également présents (El-Guendouz, et al., 2019).

La propolis algérienne est un exemple très étudié de la propolis méditerranéenne. L'étude de la propolis collectée de 4 sites différents de la région de Sétif (Est algérien) (Soltani et al., 2017), ainsi que celles de Tiaret et de Tlemcen (Ouest algérien) (Benhanifia et al., 2014), a montré qu'elles sont riches en polyphénols notamment les flavonoïdes. Par d'ailleurs, l'étude chimique de l'extrait de propolis collectée à Constantine, située au nord-est de l'Algérie a permis d'isoler 8 composés polyphénoliques qui sont la tectochrysin, la dihydrochrysin, la pinobanksine-3-acétate, la galangine, la chrysin, l'acide cupressique, le 3-méthyl-3-butényl

(E)-Caffeate et le 2-méthyl-2-butényl (E)-Caféate (Bouaroura et al., 2019). La propolis tunisienne n'est pas trop différente de la propolis algérienne par sa richesse surtout en flavonoïdes (Béji-Sraïri et al., 2020).

Dans la zone tempérée, les abeilles collectent généralement la matière lipophile de mai à novembre, mais le plus souvent à la fin de l'été (Simone-Finstrom et Spivak, 2010). Il est généralement admis que la propolis de type peuplier est caractéristique de cette zone et provient principalement de *Populus sp* (Ristivojevića et al., 2015). Cette dernière et ses espèces sont donc l'origine botanique de la propolis d'Europe, d'Asie, d'Amérique du Nord, de l'Australie continentale, de l'Amérique du Nord, de la Chine et de la Nouvelle-Zélande (Ebiloma et al., 2020). Dans ce type de propolis, les flavones, les flavonones, les acides cinnamiques et leurs esters sont les composants typiques (De Groot., 2013).

Ce *Populus* diffère d'un pays à l'autre. Par exemple, en Bulgarie le plus répandu est *Populus nigra*, *P. nigra italia* et *P.trenula* (Popova et al., 2017), en Albanie c'est *Populus nigra* qui contient 31 composants, les plus répons sont l'acide caféique, l'acide 2 p-coumarique, l'acide férulique, l'acide isoférulique, la quercétine et l'apigénine (Meto et al., 2020). En Mongolie c'est *P. suaveolens* (Bankova et al., 1994) et aux USA, c'est *Populus fremontii* (Greenway et al., 1990). Leurs constituants majeurs sont les polyphénols comme les flavonoïdes aglycones, les acides phénoliques et leurs esters (Kujumgiev et al., 1999).

La propolis d'Italie est riche en acide caféique, acide p-coumarique, acide férulique, quercétine, apigénine, kaempférol, chrysine, ester phénylique d'acide caféique, pinocembrine et galangine (Miguel et al., 2013).

Quant aux propolis de France, les esters d'acides phénoliques (caféate de benzyle et caféate de prényle) et les flavonoïdes (pinobanksin-3-acétate, pinocembrine, chrysine, et galangine) sont les constituants les plus abondants. L'acide caféique, l'acide p-coumarique, l'acide férulique et l'acide isoférulique ont également été détectés dans cette propolis (El-Guendouz et al., 2019).

La propolis égyptienne est typique de la propolis de peuplier avec peu de différences, telles que la présence de di- et triterpènes à de très faibles concentrations. Elle est caractérisée par la présence des acides phénoliques (comme l'acide férulique, caféique, 3,4-diméthoxycinnamique, cinnamique et p-coumarique) et des flavonoïdes (comme la pinocembrine, la pinocembrine chalcone et la pinobankasine-3-acétate) (El-Guendouz et al., 2019).

Clusia propolis est la propolis originaire du Cuba et du Venezuela. Elle provient des fleurs de *Clusia spp.* et est riche en benzophénones prénylées, plus spécifiquement la némosone (Ristivojevića et al., 2015).

La propolis du Pacifique (Okinawa, Taïwan, Indonésie) est riche en prényl-flavanones (Silva et al., 2019 ; Shahinozzaman et al., 2020).

Au Brésil la propolis verte est le type de propolis le plus répandu, notamment dans le sud-est du pays. La principale source de cette propolis s'est révélée être la résine contenue dans les feuilles et les bourgeons d'une plante endémique localement nommée "*alecrim docampo*" ou *Baccharis dracunculifolia* (*Asteraceae*) (Rodrigues et al., 2019). Elle peut aussi provenir d'autres espèces comme *Aroucacia*, *Vernomia*, *Diclenia* et *Hyptis* (Santos et al., 2003). Elle est principalement composée d'acides phénoliques (acide *p*-coumarique, acide férulique, acide caféique et ester phénéthylique d'acide caféique CAPE (*Caffeic Acid Pheny Ester*)) et possède un taux particulièrement élevé d'artépilline C (acide 3,5-diisopentényl-4-hydroxycinnamique) (Xu et al., 2020).

La propolis mexicaine est aussi riche en composés phénoliques tels que la pinocembrine, la chrysine, la galangine, l'isorhamnétine, l'acide férulique, l'acide syringique et l'acide caféique (Rivero-Cruz et al., 2020).

Au Venezuela, les exsudats des deux espèces *Clusia major* et *Clusia minor* sont la source principale de la propolis (Valcic et al., 1999). A Hawaii, les espèces les plus utilisées par les abeilles sont *Plumeria accuminata*, *P. rubra acutifolia*, *Schinus terebinthifolius* et *Psidium guajava* (Barberan et al., 1993).

Les études de la propolis africaine de différentes régions comme le Kenya, le Cameroun, le Congo et l'Éthiopie ont montré que les triterpénoïdes sont les principaux composants chimiques de cette propolis (Silva-Carvalho et al., 2015).

II.3. Activités biologiques de la propolis

La propolis possède de nombreuses activités biologiques. Malgré des différences de composition entre les propolis, un certain nombre d'activités pharmacologiques communes sont consensus (Zampini et al., 2021).

En raison de sa richesse chimique de composition, la propolis est devenue un centre d'intérêt dans nombreux domaines de la recherche scientifique, afin de découvrir de nouvelles molécules thérapeutiques pour traiter nombreuses maladies comme le diabète, les infections bactériennes, la rhinite allergique, les ulcères, les maladies inflammatoires, les cancers, ... (Rivera-Yañez et al., 2020). Les polyphénols sont les principaux composés responsables des effets de la propolis. Ils ont diverses propriétés comme les propriétés antibactériennes, antifongiques, antivirales, anti-inflammatoires, antioxydantes, antitumorales, immunomodulatrices, hépatoprotectrices, antidiabétiques et cicatrisantes (Chan et al., 2013; Zhang et al., 2016).

II.3.1. Activité antibactérienne, antifongique et antiprotozoaire

Le spectre antibactérien de la propolis est large. Son action est puissante, elle agit sur différentes bactéries comme *Staphylococcus aureus*, MRSA (*Methicillin-resistant Staphylococcus*), les streptocoques (*Streptococcus mutans* responsable et *Streptococcus sobrinus*), *Helicobacter pylori*, *Bacillus subtilis*, *Bacillus alvei*, *Bacillus larvae*, *Proteus vulgaris*, *Salmonella enterica typhi*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli* et *Streptococcus faecalis*. Cette activité antibactérienne est imputable surtout aux composés phénoliques principalement les flavonoïdes (Ildirimet al., 2016 ; Oryan et al., 2018).

La propolis et ses polyphénols peuvent agir directement sur les bactéries par plusieurs mécanismes, en agissant soit sur la perméabilité de la membrane cellulaire conduisant à une réduction de l'activité liée à la membrane, à savoir la production d'ATP et compromettant ainsi la mobilité bactérienne ainsi que d'autres activités (Sforcin et Bankova 2011, Dzia, 2013). Elles peuvent inhiber la production d'ATPases, la division cellulaire et perturber les voies métaboliques cruciales (Yilmaz et al., 2018).

La propolis a aussi une activité antifongique contre *Candida albicans*, *Trichophyton*, *Microsporum*, *Canis* et *Cryptococcus*. Ce sont la galangine, le kaempférol, la pinocembrine et l'acide caféique qui lui confèrent principalement cette activité (Gharbi, 2011).

La propolis possède également une activité antiprotozoaire. Elle peut agir sur *Leishmania donovani*, *Trypanosoma cruzi*, *Giardia lamblia*, *Trichomonas vaginalis* et *Toxoplasma gondii* (Wagh, 2013 ; Aminimoghadamfarouj et Nematollahi, 2017). Marcucciet et al., (Marcucciet al., 2001) ont pu séparer 4 composés phénoliques de la propolis brésilienne qui sont le 2,2-diméthyl-6-carboxyéthényl-2H-1-benzopyrane, l'acide 3,5-diprényl-4-

hydroxycinnamique, le 3- (2,2-diméthyl-8- l'acide prénylbenzopyran-6-yl) propénoïque et l'acide 3,5-diprényl-4-hydroxycinnamique à puissante activité antiprotozoaire.

II.3.2. Activité antioxydante

Grace à sa richesse en polyphénols, principalement en flavonoïdes, la propolis est caractérisée par sa forte activité antioxydante (El-Guendouz et al., 2017; Machado et al., 2017).

La propolis ainsi que ses molécules bioactives peuvent agir par différents mécanismes antioxydants, comme l'inhibition des enzymes impliquées dans la formation des espèces réactives de l'oxygène (xanthine oxydase, protéine kinase C, lipoxygénase et cyclooxygénase), la chélation des métaux comme le fer et le cuivre et le piégeage des radicaux libres (Daleprane et al., 2013).

Grace à leur structure, les polyphénols sont de puissants antioxydants agissant par divers mécanismes. La quercétine par exemple est un puissant piègeur des ROS et un chélateur de métaux (Morales et al., 2006) et protège les reins contre les lésions oxydatives induites par l'exposition chronique au cadmium. La rutine et l'acide gallique induisent une augmentation de l'activité enzymatique des enzymes antioxydantes comme la glutathion peroxydase (Casa et al., 2000 ; Omobowale et al., 2017). La chryisine permet de stimuler la production endogène du glutathion (Wojnar et al., 2020).

II.3.3. Activité anti-inflammatoire

La propolis peut réduire de manière significative l'expression des principales cytokines inflammatoires, y compris le TNF- α (*Tumor Necrosis Factor-alpha*), l'IL-6 (*Interleukin 6*) et l'IL-1 β (*Interleukin 1 beta*) (Chen et al., 2018).

La propolis peut également inhiber la formation de l'inflammasome NLRP3 (*NOD-like receptor family, pyrin domain containing 3*) (impliqué dans de nombreuses maladies inflammatoires chroniques), en réduisant la rupture lysosomale, la libération de cathepsine B et la phosphorylation de la kinase c-Jun (Hsieh et al., 2019). La propolis a la capacité d'inhiber la production des ROS (*Reactive Oxygen Species*) et la production des cytokines comme IL-1 β , IL-3, IL-4, IL-5, IL-9, IL-12p40, IL-13, IL-17, TNF- α , G-CSF (*Granulocyte-Macrophage Colony-Stimulating Factor*), GM-CSF (*Granulocyte and Macrophage Colony Stimulating Factor*) et bloquer l'expression de NF- κ B (*Nuclear Factor kappa B*) (Szliszka et al., 2013).

L'inhibition de la synthèse des prostaglandines par les flavonoïdes de la propolis lui confère cette action anti-inflammatoire, utile contre les inflammations de la cornée, de la trachée, du pharynx (lors d'intubation prolongée par exemple) ou dans l'arthrite rhumatoïdale (Gharbi., 2011).

Búfalo et al. (Búfalo et al., 2013) ont montré que l'acide caféique inhibe la production de NO (*Nitric Oxide*) par les macrophages 264,7 et inhibe les voies de signalisation activées par le LPS (*Lipo Poly Saccharides*), à savoir la protéine p38 MAPK (*p38 Mitogen-Activated Protein Kinases*), JNK1/2 (*c-Jun N-terminal Kinase*) et NF- κ B.

L'acide cinnamique et l'acide *p*-coumarique inhibent la production de TNF- α et de l'interleukine IL-1 β par les macrophages urinaires (Bachiega et al., 2012).

La propolis possède également un effet stimulant sur la circulation et la formation du collagène et permet la réparation en un temps record de l'épiderme abîmé en régénérant le tissu (Oryan et al., 2018).

Elle agit comme un agent hépatoprotecteur (Nna et al., 2018) et a un potentiel effet anti-Alzheimer à travers de multiples mécanismes (Nanawar et al., 2017 ; Ni et al., 2017). Elle a aussi un effet antidiabétique (Chen et al., 2018 ; Rivera-Yañez et al., 2018) et peut prévenir l'obésité (Zheng et al., 2020) et les maladies cardiovasculaires (Daleprane et al., 2012), ainsi que beaucoup d'autres effets biologiques.

II.3.4. Activité anticancéreuse de la propolis

La cytotoxicité *in vitro* de la propolis a été largement étudiée sur de nombreuses lignées cellulaires tumorales. Plusieurs chercheurs ont aussi rapporté ses effets anticancéreux *in vivo* sur divers modèles animaux de souris ou de rats. L'induction de l'apoptose, l'arrêt du cycle cellulaire, l'inhibition de l'angiogenèse et de l'invasion constituent les principaux mécanismes d'action de la propolis contre les cellules tumorales (Misir et al., 2019 ; Gal et al., 2020).

L'extrait éthanolique de la propolis turque entraîne un arrêt du cycle cellulaire au niveau de la phase G1, des cellules A549 du cancer de poumon, induit un stress du réticulum endoplasmique et entraîne l'apoptose en augmentant l'activité des caspases et réduisant le potentiel membranaire mitochondrial (Demir et al., 2015).

La propolis australienne montre une activité cytotoxique de manière concentration-dépendante sur les cellules A2780 du cancer épithélial de l'ovaire. Elle induit l'arrêt du cycle cellulaire dans la phase G0/G1 ainsi que l'apoptose (Ram et al., 2017).

L'extrait éthanolique de la propolis originaire du nord de la Turquie exerce des effets antiprolifératifs et pro-apoptotiques par l'activation de p21 et favorise l'arrêt du cycle cellulaire au niveau de la phase G0/G1, des lignées cellulaires cancéreuses MCF7 du cancer du sein et A549 du cancer de poumon (Aru et al., 2019).

La propolis algérienne inverse la multirésistance aux médicaments dans les cellules A549 d'adénocarcinome pulmonaire résistantes, en inhibant directement la fonction de transport de la pompe pgp (*Permeability-GlycoProtein*) ce qui améliore l'accumulation intracellulaire de la doxorubicine, induit l'apoptose et l'arrêt du cycle cellulaire en phase G0/G1 (Kebsa et al., 2019).

Dans les cellules MCF-7 du cancer du sein, l'extrait éthanolique de la propolis turque induit l'arrêt du cycle cellulaire au niveau de la phase G1 et déclenche la mort cellulaire apoptotique en augmentant les niveaux des protéines pro-apoptotiques p53, p53-Ser46, p53-Ser15, p21 et Bax, en diminuant le potentiel membranaire mitochondrial et en augmentant les niveaux d'expression des suppresseurs de tumeurs miR-34, miR-15a, et miR-16-5p et diminuant ceux du miARN oncogène ; miR-21 (Misir et al., 2019).

La propolis chinoise provenant des montagnes de Changbai inhibe sélectivement la prolifération des cellules SGC-7901 du cancer gastrique humain en induisant à la fois l'apoptose à travers l'activation des récepteurs de mort cellulaire et l'arrêt du cycle cellulaire en phase S (Jiang et al., 2020).

II.3.5. Activité anticancéreuse des polyphénols de la propolis

L'acide gallique est capable d'inhiber la croissance des cellules cancéreuses HCT-15 du cancer du côlon (Subramanian et al., 2016). Elle provoque l'apoptose *via* l'induction de la chute du potentiel membranaire mitochondrial et induit l'arrêt du cycle cellulaire en phase G1.

La chryisine inhibe la prolifération des cellules HTH7 et KAT18 du cancer de la thyroïde en induisant l'apoptose à travers l'augmentation de l'expression de la caspase-3 clivée et de PARP clivé (Phan et al., 2011). Elle inhibe aussi la prolifération des cellules MCF-7 du

cancer du sein d'une manière concentration dépendante en induisant l'apoptose (Hasanzadeh et al., 2016), ainsi que les cellules Hela du cancer du col de l'utérus (Zhang et al., 2004).

Elle inhibe significativement la migration et l'invasion des cellules du cancer du sein triple négatif. Les résultats du Yang et ses collaborateurs (Yang et al., 2013) ont montré que ceci est réalisé à travers l'inhibition de l'expression de la MMP-10 et de la vimentine et l'induction de la surexpression de la E-cadhérine. Elle induit aussi une inhibition de la voie PI3K/Akt permettant par conséquent la régulation de la transition épithéliale-mésenchymateuse.

La galangine induit l'apoptose des cellules Caki-1 du carcinome rénal à travers le récepteur TRAIL (*TNF-Related Apoptosis-Inducing Ligand*) et régule négativement la transcription de la protéine Bcl2 (Han, et al., 2016).

En plus, la galangine a un effet inhibiteurs sur l'invasion des cellules cancéreuses 786-0 et Caki-1 du cancer du rein, en inhibant l'EMT *via* l'augmentation de l'expression de la E-cadhérine et la diminution des niveaux d'expression de la N-cadhérine et de la vimentine (Cao et al., 2016).

Elle a un effet inhibiteur sur la croissance cellulaire des lignées cellulaires A2780/CP70 et OVCAR-3 du cancer de l'ovaire, en déclenchant l'apoptose à travers l'activation de la caspase-3 et la caspase-7 et l'activation de l'expression de la p53 (Huang et al., 2020).

Dans les cellules MCF-7 du cancer de sein, le kaempférol induit le clivage de PARP (*Poly(ADP-Ribose) Polymérase*) et l'expression de Bax (*Bcl-2-associated X*) et l'inhibition de l'expression de Bcl2 anti-apoptotique (Yi et al., 2016). Et sur les cellules MDA-MB231 du cancer du sein, le kaempférol induit une inhibition de l'invasion à travers l'inhibition de la MMP-3 (Phromnoi et al., 2009).

Le kaempférol inhibe la prolifération cellulaire et provoque l'arrêt de cycle cellulaire en phase G2/M des cellules MKN28 et SGC7901 du cancer gastrique en induisant une diminution de l'expression de la cycline B1, Cdk1 (*Cyclin-Dependent Kinase 1*) et Cdc25C (*Cell Division Cycle 25C*) (Habin et al., 2014).

La quercétine exerce une action inhibitrice de la migration et de l'invasion *via* la diminution de l'expression d'uPA (*urokinase Plasminogen Activator*) et de son récepteur uPAR (*urokinase Plasminogen Activator Receptor*) et inhibe de manière significative la survie des cellules BGC823 et AGS du cancer gastrique (Li et al., 2017).

Elle induit l'apoptose en activant l'expression de p53 et induisant par conséquent une surexpression des caspases -9 et -3, de Bax et de Puma et le clivage de PARP chez des souris xénogreffes implantées avec les cellules du carcinome gastrique humain (Lee et al., 2016).

Dans les cellules MGC-803 du cancer gastrique humain, Zhang et al. (Zhang, J et al., 2015) ont montré qu'un traitement combiné à la curcumine et à la quercétine inhibe la multiplication cellulaire, accompagnée d'une perte de potentiel de la membrane mitochondriale, de la libération du cytochrome c et d'une diminution de la phosphorylation d'AKT et de ERK.

La quercétine inhibe la migration et l'invasion des cellules SW480 du cancer du côlon *via* la régulation de l'expression des MMP (*Matrix MetalloProteinases*) et l'inhibition de l'EMT (*Epithelial Mesenchymal Transition*) à travers la suppression de l'expression de Twist1 (Feng et al., 2018).

Elle inhibe la survie des cellules CT26 du cancer du côlon et les métastases pulmonaires dans le modèle murin *via* l'inhibition de la voie des MAPKs, l'inhibition des MMP et l'inhibition de l'expression des marqueurs de l'EMT qui sont la N-cadhérine, la E-caténine et snail (Kee et al., 2016).

La rutine exerce un effet anticancéreux sur les cellules cancéreuses GL15 du cancer du cerveau *via* l'inhibition de l'invasion et de l'angiogenèse en diminuant l'expression des MMP-2 (Santos et al., 2015). Une autre étude montre que cette molécule présente un effet pro-apoptotique et antiprolifératif par la diminution du niveau de phosphorylation d'ERK1/2. L'analyse du cycle cellulaire confirme l'efficacité de la rutine en montrant l'arrêt du cycle cellulaire en phase G0/G1 dans la lignée cellulaire humaine GL-15 du glioblastome (Santos et al., 2011).

Elle entraîne également l'autophagie des cellules cancéreuses leucémiques THP-1 et réduit l'expression de NF- κ B et du TNF (Park et al., 2016).

Chapitre III

Effet anticancéreux de la propolis et de ses polyphénols

III. Effet de la propolis et de ses polyphénols sur le cancer de la prostate

III.1. Introduction

Le cancer de la prostate localisé peut être efficacement traité par une prostatectomie radicale ou une radiothérapie. Egalement, l'ablation androgénique, qui vise à bloquer la signalisation *via* le récepteur aux androgènes, est une option de traitement initiale efficace (Zabaiou et al., 2019). Cependant, dans plusieurs cas, ces thérapies conduisent à une augmentation significative des effets indésirables et peuvent donc ne pas être tolérées par de nombreux patients. Ainsi, le développement de résistance dans peu de temps après traitement reste toujours un grand problème confrontant les malades avec cancer de la prostate. La recherche de nouvelles molécules thérapeutiques plus efficaces, plus résistantes et avec moins d'effets indésirables devient donc une nécessité (Kallifatidis et al., 2016).

Ces dernières années, les composés naturels ont suscité beaucoup d'intérêt, en raison de leurs divers effets anticancéreux et offrent des opportunités considérables pour la recherche et le développement de nouvelles molécules thérapeutiques. Ils exercent une activité antiproliférative, pro-apoptotique, anti-métastatique et anti-angiogénique, en ciblant différentes molécules et voies de signalisation, et ceci sur les différents modèles *in vitro* et *in vivo* du cancer de la prostate, tout en épargnant les cellules épithéliales normales (Fontana et al., 2020).

Parmi ces composés naturels, la propolis et certains de ses composés bioactifs pourraient avoir un potentiel dans le développement de nouveaux médicaments pouvant agir comme agents thérapeutiques dans les traitements du cancer de la prostate (Mokhtari et al., 2017 ; Falzone et al., 2018).

III.2. Effet de la propolis sur le cancer de la prostate

La propolis est un composé naturel fabriqué par les abeilles à partir de leurs propres sécrétions et des résines et gommes récoltées des différentes plantes et arbres environnants (Zabaiou et al., 2017). Elle est riche en divers composés chimiques, tels que les polyphénols (flavonoïdes, acides phénoliques et leurs esters, ...), les terpénoïdes, les acides gras, les sucres ainsi que les éléments minéraux (El-Guendouz et al., 2019 ; Dezmirean et al., 2020).

On rapporte que la propolis possède un éventail d'activités biologiques, notamment les activités anti-inflammatoires, antioxydantes, anticancéreuses et antidiabétiques, ainsi que les

activités cardioprotectrices, hépatoprotectrices, néphroprotectrices et dermaprotectrices. Une pléthore d'études a confirmé que la propolis est efficace contre divers types de cancers, notamment les poumons, le foie, le cerveau, le pancréas, les reins, la peau, le sein, l'œsophage, l'estomac, la vessie, le cancer colorectal et de la prostate (Chiu et al., 2020).

L'extrait éthanolique de la propolis italienne (50 et 100 g/ml) induit une diminution de la survie cellulaire des cellules cancéreuses DU145 résistantes aux androgènes évaluée par le test MTT. La fragmentation de l'ADN génomique évaluée par le test de COMET avec la présence de dommages apoptotiques à l'ADN révélés par le test TUNEL et altération du potentiel transmembranaire mitochondrial ($\Delta\Psi$) mesurée par cytométrie en flux ainsi que l'augmentation de l'activité de la LDH (*Lactate Dehydrogenase*) qui constitue un marqueur des dommages membranaires, de façon concentration-dépendant, indiquent que l'extrait éthanolique de cette propolis exerce son effet cytotoxique par l'induction de deux types de mort cellulaire : l'apoptose et la nécrose. Il agit sur le statut redox des cellules en induisant la formation d'oxyde nitrique et la production des ROS qui a été estimée en utilisant un colorant fluorescent, le DCFH-DA (*2'-7'-Dichlorodihydrofluorescein Diacetate*) (Scifo et al., 2004).

Li et ses collègues (Li et al., 2007) ont évalué l'effet anticancéreux de l'extrait éthanolique de la propolis brésilienne sur la prolifération des cellules DU145 et PC-3. Ils ont révélé que cet extrait induit une inhibition de la croissance cellulaire d'une manière concentration dépendante après 48 h de traitement. L'analyse par cytométrie en flux a révélé qu'elle induit un arrêt de la phase G2 et S du cycle cellulaire. Les résultats de l'étude par western blot ont montré que cet arrêt est dû l'inhibition de l'expression de la cycline D1, de la cycline B1 et de CDK4 (*Cyclin Dependant Kinase 4*) et une induction de l'expression de p21.

Díaz-Carballo et al. (Díaz-Carballo et al., 2008) ont montré que la propolis cubaine présente une cytotoxicité à des concentrations de l'ordre de 5 à 23 g/mL sur les lignées cellulaires tumorales humaines de la prostate, LNCaP et PC-3 sensibles et chimio-résistantes. Les auteurs ont supposé que la plukenétione A qui a été identifiée pour la première fois dans la propolis cubaine, contribue à cet effet anti-tumoral de la propolis cubaine principalement en ciblant la topoisomérase I ainsi que l'ADN polymérase.

Le ligand TRAIL (*Tumor-necrosis-factor Related Apoptosis Inducing Ligand*) induisant l'apoptose, est un agent anticancéreux naturel qui induit préférentiellement l'apoptose dans les cellules cancéreuses et n'est pas toxique pour les cellules normales. Les effets cytotoxiques et pro-apoptotiques de l'extrait éthanolique de la propolis polonaise en combinaison avec TRAIL

sur deux lignées cellulaires de cancer de la prostate, LNCaP hormono-sensibles et DU145 hormono-réfractaires ont été étudiés. La cytotoxicité a été évaluée par le test MTT et l'activité de la LDH par un kit enzymatique spécifique et ont montré que cet extrait induit la cytotoxicité des deux lignées cellulaires et l'augmentation de l'activité LDH indiquant la présence d'une atteinte membranaire et donc une nécrose cellulaire. La cytométrie en flux avec l'annexine et l'iodure de propidium ont révélé que, en plus de la mort par nécrose, l'extrait de cette propolis induit également l'apoptose. Les lignées cellulaires du cancer de la prostate sont résistantes à l'apoptose induite par TRAIL et cet extrait éthanolique de la propolis les sensibilise significativement à la mort induite par TRAIL. Après co-traitement des cellules apoptotiques avec 50 µg/ml d'extrait éthanolique de la propolis et 100 ng/ml de ligand TRAIL, le pourcentage de mort cellulaire a augmenté à $74,9 \pm 0,7$ % pour les cellules LNCaP et $57,4 \pm 0,7$ % pour les cellules DU145 (Szliszka et al., 2011).

Ces mêmes auteurs ont aussi étudié les effets cytotoxiques et pro-apoptotiques de l'extrait éthanolique de la propolis verte brésilienne et de ses composants bioactifs en combinaison avec le ligand TRAIL sur les cellules LNCaP. Ils ont pu montrer que cet extrait de propolis induit une diminution de la survie cellulaire et une augmentation de l'activité de la LDH d'une manière concentration dépendante. En utilisant l'annexine V, la cytométrie en flux et la microscopie à fluorescence, ils ont montré qu'il induit l'apoptose de ces cellules. Il sensibilise les cellules cancéreuses de la prostate résistantes au TRAIL en augmentant l'expression de son récepteur TRAIL-R2 évaluée par cytométrie en flux en présence d'anticorps spécifiques, et inhibant l'activation du facteur de transcription NF-κB dans les cellules cancéreuses qui a été confirmée par le kit TransAM NF-κB et la mesure par le test ELISA. Le co-traitement des cellules cancéreuses de la prostate avec 100 ng/ml de TRAIL et 50 g/ml de l'extrait a augmenté le pourcentage des cellules apoptotiques à $65,8 \pm 1,2$ % et a provoqué une rupture significative de membrane mitochondriale dans les cellules LNCaP caractérisée par une augmentation du potentiel membranaire ($\Delta\Psi_m$) évalué en utilisant la microscopie à fluorescence (Szliszka et al., 2011).

Le but de cette étude est d'évaluer si le profil d'expression des protéines dans les lignées cellulaires du cancer de la prostate PC-3 pourrait être différencié lorsqu'elles sont incubées avec des extraits aqueux de la propolis turque. Les potentiels antioxydants des extraits aqueux de propolis ont été trouvés en corrélation avec la quantité de composés phénoliques totaux de ceux-ci. Les extraits aqueux de propolis de 20 g/ml ont réduit la survie cellulaire à 17,7%. Entre les cellules PC-3 témoins et l'extrait aqueux de cellules PC-3 traitées à la propolis, des

pics discriminants statistiquement significatifs se sont avérés avoir les caractéristiques protéomiques à m/z 15846, 16052 et 24658, détectées par CM10 ProteinChip et les pics à m/z 10348, 10899 et 11603, détectés par Q10 ProteinChip. Les extraits aqueux de propolis turque peuvent donc avoir une activité anti-proliférative en différenciant le profil d'expression des protéines dans les lignées cellulaires du cancer de la prostate PC-3 ainsi que leur capacité antioxydante (Barlak et al., 2011).

Le traitement des cellules DU145 par des concentrations croissantes de l'extrait éthanolique de la propolis de Pereiro au Portugal pendant 24 h, entraîne la diminution de leur survie cellulaire d'une manière concentration dépendante. L'évaluation par cytométrie en flux a révélé qu'il entraîne une diminution de la population cellulaire en phase G0/G1 par rapport au contrôle, d'une manière concentration dépendante. A l'aide du test Annexine V et l'iodure de propidium, il a été montré que le traitement des cellules DU145 avec 0,007 mg/ml de cet extrait favorise une augmentation de la population des cellules apoptotiques/nécrotiques tardives. Aux concentrations de 0,0035 et 0,007 mg/ml, l'extrait éthanolique de la propolis de Pereiro diminue significativement la migration cellulaire évaluée par le test de cicatrisation des plaies et la neovascularisation étudiée par le test d'étude de la membrane chorioallantoïque du poulet (Silva-Carvalho et al., 2014).

Après incubation des cellules PC-3 pendant 72h avec différentes concentrations (0, 0.01, 0.1, 1, 10 et 100 g/ ml) de l'extrait éthanolique de la propolis égyptienne, l'IC50 et l'IC25 ont été déterminées après évaluation de l'effet anti-prolifératif par le test MTT. Le traitement des cellules par l'extrait seul provoque une augmentation significative des activités de la SOD (*Super Oxide Dismutase*), de la CAT (*Catalase*) et du NO (*Nitrogen Monoxide*). Le test de fragmentation de l'ADN et les analyses RT-PCR semi-quantitatives des gènes p53 et Bax ont montré que l'extrait éthanolique de la propolis égyptienne induit l'apoptose cellulaire par fragmentation de l'ADN en augmentant les niveaux d'expression de l'ARNm de p53 et Bax (Salim et al., 2015).

Selon Zabaiou et al. (Zabaiou et al., 2019), l'extrait éthanolique de la propolis algérienne a une action anticancéreuse sur les cellules LNCaP. A une CI50 de 0,04 mg/ml, il réduit la survie des cellules LNCaP, déclenche l'apoptose par augmentation de l'accumulation protéique de PARP clivé et induit l'arrêt de cycle cellulaire en phase G0/G1, évalué par cytométrie en flux. La mesure par western blot a montré qu'il provoque une accumulation protéique du récepteur AR, suggérant une certaine activité anti-androgène. L'incubation de cet extrait avec les cellules LNCaP à différents temps, entraîne aussi une diminution des taux

sécrétés dans le milieu de culture de la protéine cible de AR qui est PSA, après 4 h de traitement. Cette activité anti-androgène a également été montrée sur l'expression des gènes cibles d'AR, Fkbp5 et Sgk1 qui a été évaluée par qPCR. L'extrait joue le rôle d'antagoniste d'AR et à bloque son fonctionnement c'est ce qui a été confirmé par des tests de co-transfections transitoires du récepteur AR humain et du gène rapporteur ARE-tk-Luc dans les cellules HeLa en présence de l'androgène naturel DHT (10^{-8} M) ou l'agoniste synthétique R1881 (10^{-7} M).

L'étude de Zingue et ses collègues (Zingue et al., 2020) a été menée pour évaluer le potentiel anticancéreux *in vitro* de la propolis camerounaise et élucider son mécanisme sous-jacent. *In vitro*, le test MTT a montré que l'extrait éthanolique de la propolis camerounaise induit une diminution de la survie cellulaire des lignées cellulaires DU145 et PC-3 d'une manière concentration dépendante.

Une légère diminution des cellules de la phase G2/M dans les cellules DU145, en faveur de l'augmentation de la phase G0/G1 après 24h d'incubation avec 50 µg/ml d'extrait a été observée par cytométrie en flux. Dans les cellules PC-3, il y avait une diminution significative de la population de cellules en phase S et G2/M et une accumulation des cellules en phase G0/G1 à 50 µg/ml. Le western blot a montré que cet effet sur le cycle cellulaire est associé à une diminution des taux protéiques de cdk1, de pcdk1 et de la cycline A et B dans les cellules DU145 et PC-3 après une incubation de 24 heures d'extrait de propolis à 50 g/ml. Une incubation de 24 h de ces cellules avec 50 g/ml de l'extrait conduit aussi à la diminution des taux protéiques de la protéine Akt dans les cellules DU145 et PC-3, une réduction des taux des protéines pAkt et Bcl2 dans les cellules PC-3 et une augmentation de l'accumulation protéique de Bax et de p27 dans les cellules DU145 et PC-3. Cet extrait induit une augmentation significative de l'adhésion cellulaire sur plaques couvertes de collagène et fibronectine d'une manière concentration dépendante.

III.3. Effet des polyphénols de la propolis sur le cancer de la prostate

Jusqu'à présent, plus de 500 molécules ont été identifiées dans la propolis parmi lesquels les composés polyphénoliques sont les composants biologiquement actifs les plus importants, responsables de ses activités biologiques (De la Cruz-Cervantes et al., 2018).

Des études épidémiologiques et précliniques ont suggéré que les polyphénols et les flavonoïdes de la propolis possèdent des effets antitumoraux et chimiopréventifs directs. Cela

a accentué les stratégies de prévention du cancer dans lesquelles la propolis était utilisée comme complément alimentaire (Seydi, 2016).

Les polyphénols exercent une activité anticancéreuse en inhibant la croissance tumorale et l'angiogenèse et en induisant l'apoptose (Ishida et al., 2018 ; Anjum et al., 2019). Ils agissent en inhibant les molécules clés impliquées dans diverses voies de signalisation telles que PI3K/Akt, NF- κ B et MAPK (Coste et al., 2019). Ils inhibent l'invasion cellulaire en réduisant l'expression des MMP et des différents facteurs de croissance comme EGFR (Lall et al., 2015). Ils peuvent aussi avoir des effets anti-androgènes par compétition directe et inhibition de l'activité des récepteurs androgènes et/ou par inhibition des transactivateurs des récepteurs des androgènes (Boam et al., 2015).

Les polyphénols de la propolis sont nombreux et il se trouve impossible de les citer tous dans une même étude. Dans notre étude on se limitait sur les études allant de 2015 à 2021 visant à étudier les effets anticancéreux des principaux polyphénols de la propolis cités dans la littérature. Par la suite, une recherche ciblée sur les différentes bases de données comme PubMed et ScienceDirect a été réalisée en utilisant les mots clés cancer de la prostate et les noms de chacune des molécules à étudier.

L'acide gallique (acide 3,4,5-trihydroxybenzoïque) (figure 8), est l'un des composés les plus importants de la propolis (Saffari et al., 2017). Il présente une variété d'activités pharmacologiques comme l'activité antibactérienne, antivirale, anti-inflammatoire, antioxydante et anticancéreuse. L'acide gallique induit l'apoptose chez diverses lignées de cellules cancéreuses et aide à protéger les cellules humaines contre les dommages oxydatifs en exerçant une activité anticancéreuse sans nuire aux cellules saines (Tsai et al., 2018).

Saffari-Chaleshtori et al. (Saffari-Chaleshtori et al., 2017), ont étudié les effets de l'acide gallique sur la survie cellulaire, la prolifération et l'invasion des cellules humaines PC-3 du cancer de la prostate. Après traitement des cellules à des concentrations croissantes (0 - 120 mM) de l'acide gallique, le teste MTT a montré qu'il entraîne une diminution de la survie cellulaire par la diminution significative de l'accumulation protéique de pSTAT3, pERK1/2 et de pAkt après 48 h, déterminée par western blot, d'une manière concentration-dépendante et la diminution de l'expression génique d'IL-6 déterminée par qPCR.

En effet, il existe un chevauchement entre la voie MAPK/ERK et la voie PI3K/Akt et chacune des deux voies peut activer l'autre (Aksamitiene et al., 2012). Ainsi, l'activation d'Akt peut conduire à l'activation de STAT3 (Park et al., 2006). Ce dernier est un facteur de transcription

cytoplasmique qui médie la signalisation des cytokines et des facteurs de croissance parmi lesquels IL-6 (Wang et al., 2017) et, l'inhibition par l'acide gallique de la phosphorylation d'AKT et d'ERK conduit à une inhibition de la phosphorylation de STAT3 et de l'expression de son gène cible IL-6.

L'acide gallique inhibe aussi la progression des cellules du cancer de la prostate en induisant l'apoptose dans les cellules LNCaP et PC-3 tout en préservant les cellules prostatiques normales. Il induit une diminution du potentiel membranaire mitochondriale, augmente le nombre des cellules en apoptose, inhibe la formation des colonies et de sphéroïdes tumoraux et provoque la fragmentation de l'ADN caractérisée au niveau moléculaire par la diminution de l'expression de Bcl-2 et l'augmentation de l'expression de Bax, de caspase-3 clivée et de PARP-1 (*Poly [ADP-ribose] polymerase 1*) dans les deux lignées cellulaires LNCaP et PC-3. L'analyse par western blot a montré que l'acide gallique induit une diminution de la HDAC1 (*Histone Deacetylase 1*) et 2, conduisant à une augmentation de l'accumulation protéique de l'acétyl-p53. L'analyse quantitative par qPCR a montré qu'il induit une diminution de l'expression des gènes liés au cycle cellulaire PCNA (*Proliferating Cell Nuclear Agent*), cycline D1 et cycline E1, une augmentation de l'expression de p21, qui constituent tous une cible de p53. L'étude histologique a montré que l'administration de l'acide gallique par voie orale pendant 8 semaines aux souris xénogreffes inoculées avec des cellules PC-3, provoque une diminution de la taille de la tumeur et du nombre des cellules tumorales et induit une diminution de l'expression de HDAC1, 2 et PCNA au niveau de la masse tumorale (Jang et al., 2020).

L'acide gallique peut inhiber la prolifération des cellules PC-3 du cancer de la prostate en stimulant l'expression de l'IGFBP7 (*Insulin Like Growth Factor Binding Protein 7*), membre de la superfamille des IGFBP, qui joue un rôle extrêmement important dans les processus métaboliques tels que la différenciation, la prolifération et la croissance cellulaires. Après traitement des cellules par l'acide gallique (5, 10 et 20,0 $\mu\text{mol/l}$), une analyse par western blot a été réalisée pour les protéines IGFBP7, Akt (*Protein Kinase B*) et mTOR. Les résultats montrent que l'acide gallique incite une augmentation du taux protéique de la protéine IGFBP7 avec une diminution de ceux des protéines Akt et mTOR d'une manière concentration dépendante conduisant une augmentation du taux des cellules apoptotiques qui ont été déterminées par le test à l'annexine V (Fan et al., 2020).

Akt est une cible directe de IGF1R, cette dernière est connue pour inhiber la phosphorylation d'Akt (Zhang et al., 2019) et inhiber par conséquent la voie de signalisation PI3K/Akt/mTOR qui est une voie de survie surexprimée au cours du cancer de la prostate, conduisant à l'inhibition de la prolifération des cellules cancéreuses et constitue donc une bonne cible thérapeutique pour l'acide gallique.

L'apigénine (4',5,7-trihydroxyflavone) (Figure 8), une flavone végétale d'origine naturelle, est reconnue comme un flavonoïde bioactif qui possède des propriétés anti-inflammatoires, antioxydantes et anticancéreuses. Des études épidémiologiques suggèrent qu'une alimentation riche en apigénine est liée à une diminution du risque de certains cancers, notamment les cancers du sein, du tube digestif, de la peau et de la prostate (Shukla et al., 2010).

IKK α (*I κ B kinase α*) joue un rôle important en tant que régulateur clé de l'oncogenèse et moteur du processus métastatique. Il est donc considéré comme une cible thérapeutique prometteuse dans le développement de médicaments anticancéreux. Les approches en plusieurs étapes de la modélisation moléculaire et de la liaison directe a conduit à l'identification de l'apigénine en tant qu'inhibiteur spécifique d'IKK α . Par rapport aux témoins non traités, le traitement à l'apigénine entraîne un arrêt du cycle cellulaire des cellules PC-3 en phase G0/G1 après 16 h de traitement, évalué par cytométrie en flux. Le traitement provoque un arrêt de 59% des cellules en phase G0/G1 à une concentration de 10 M qui augmente à 65% à 20 M. Cette augmentation s'accompagne d'une diminution concomitante du nombre de cellules en phase S et en phase G2/M. De même, le traitement à l'apigénine des cellules 22Rv1 provoque un arrêt de 58% des cellules en phase G0/G1 à une concentration de 10 M qui augmente à 61 % à 20 M dans ces cellules, par rapport au témoin traité avec le véhicule.

Le test de cicatrisation des plaies a montré que cette apigénine à 10 μ M et 20 μ M pendant 6 h est aussi capable d'inhiber la migration et l'invasion cellulaire des deux lignées cellulaires.

Les études *in silico* d'amarrage moléculaire avec l'apigénine et le PS1145, un inhibiteur d'IKK, ont montré que l'apigénine se lie directement à IKK α , atténue l'activité de la kinase IKK α et supprime l'activation de la sous unité p65 de NF- κ B (*Nuclear Factor-kappa B*) dans les cellules PC-3 et 22Rv1 beaucoup plus efficacement que l'inhibiteur d'IKK, PS1145. Chez les souris xénotransplantées inoculées par les cellules PC-3 et 22Rv1, l'administration d'apigénine (20 et 50 g/ souris/ jour/ *per os*, 2 semaines après l'inoculation cellulaire, pendant 8 semaines) inhibe la croissance tumorale et réduit la prolifération. Le volume tumoral des souris PC-3 a été inhibé de 32 % et 51 % et le poids humide de la tumeur a diminué de 28 % et 40 % après

20 et 50 g/jour d'apigénine, respectivement, à la fin de l'expérience. De même, l'apport d'apigénine a entraîné une diminution de 40 % et 53 % du volume tumoral des souris 22Rv1 et le poids humide a diminué de 29 % et 42 %. Le test M30 a montré qu'elle induit également l'apoptose chez ces souris.

L'analyse par western blot a révélé que ces résultats obtenus sont dus à l'inhibition de la phosphorylation d'IKK α et de NF- κ B/p65, à la diminution des taux protéiques du PCNA et à l'augmentation du clivage de la caspase 3 d'une manière concentration-dépendante (Shukla et al., 2015).

Les cellules DU145 ont été traitées avec différentes concentrations d'apigénine pendant différentes périodes. La survie cellulaire a été évaluée à l'aide du test MTT et a montré qu'elle induit une inhibition de la prolifération cellulaire. Des analyses par cytométrie en flux ont été effectuées pour examiner le cycle cellulaire. Ils ont montré que l'apigénine (20, 40 et 80 μ M) induit un arrêt du cycle cellulaire au niveau de la phase G2/M. La mobilité cellulaire et le caractère invasif ont été évalués à l'aide du test de cicatrisation des plaies et du test de migration et d'invasion de Matrigel sur membrane de Transwel et ont révélé que l'apigénine (0-20 μ M) inhibe la migration et l'invasion de ces cellules cancéreuses d'une manière concentration et temps dépendante.

La transition épithéliale-mésenchymateuse est importante dans le processus métastatique et la perte d'E-cadhérine constitue l'une des clés de cette transition. De ce fait, les effets concentration-dépendants de l'apigénine sur les niveaux des protéines E-cadhérine, snail et de la vimentine dans les cellules DU145 ont été examinés. L'analyse par western blot a révélé une augmentation significative de l'accumulation protéique de la E-cadhérine, tandis qu'à l'opposé, celles de snail et de la vimentine ont significativement diminué (Zhu et al., 2015).

Il a été montré que l'apigénine est un puissant inhibiteur compétitif du récepteur AR. Ce dernier agit directement sur l'expression du gène SNAI1 en se liant à des éléments spécifiques sensibles à l'AR au sein du promoteur SNAI1 (Miao et al., 2017). Il peut se lier aussi au promoteur de la E-cadhérine et inhiber également son action (Liu et al., 2008).

La diosmétine (3',5,7-trihydroxy-4'-méthoxyflavone) (figure 8), est une flavone O-méthylée qui possède un effet antioxydant, anti-inflammatoire, antimutagène, antiallergique et antidiabétique et un potentiel effet anticancéreux (Vafa et al., 2019). Elle induit l'apoptose et inhibe la croissance des cellules cancéreuses sans pour autant affecter les cellules normales.

Elle exerce ses effets par le biais de diverses voies de signalisation (Oak et al., 2018 ; Chen et al., 2019).

La diosmétine induit l'apoptose et l'arrêt du cycle cellulaire des cellules cancéreuses du cancer de la prostate LNCaP et PC-3 à travers la réduction de l'expression de la cycline D1, de Cdk2 (*Cyclin Dependant Kinase 2*) et de Cdk4. Ces protéines restent actives dans les phases G0-G1 du cycle cellulaire. Elle entraîne aussi la diminution de l'expression de c-Myc et d'une augmentation de l'expression des protéines p27 et FOXO3a (*Forkhead box O*). Le traitement des cellules cancéreuses de la prostate avec la diosmétine a mis en mouvement la machinerie apoptotique *via* l'inhibition de l'inhibiteur de l'apoptose XIAP (*X-linked Inhibitor of Apoptosis Protein*) et de Bcl-2 et en augmentant les taux protéiques de Bax, de PARP clivé et de caspase-3 clivée évalués par western blot (Oak et al., 2018) (Figure 5).

P27 est un gène cible du facteur de transcription FOXOa (Greer et Brunet, 2005) et la surexpression de ce dernier entraîne une surexpression de p27 et par conséquent une inhibition de ses cyclines et Cdk correspondants.

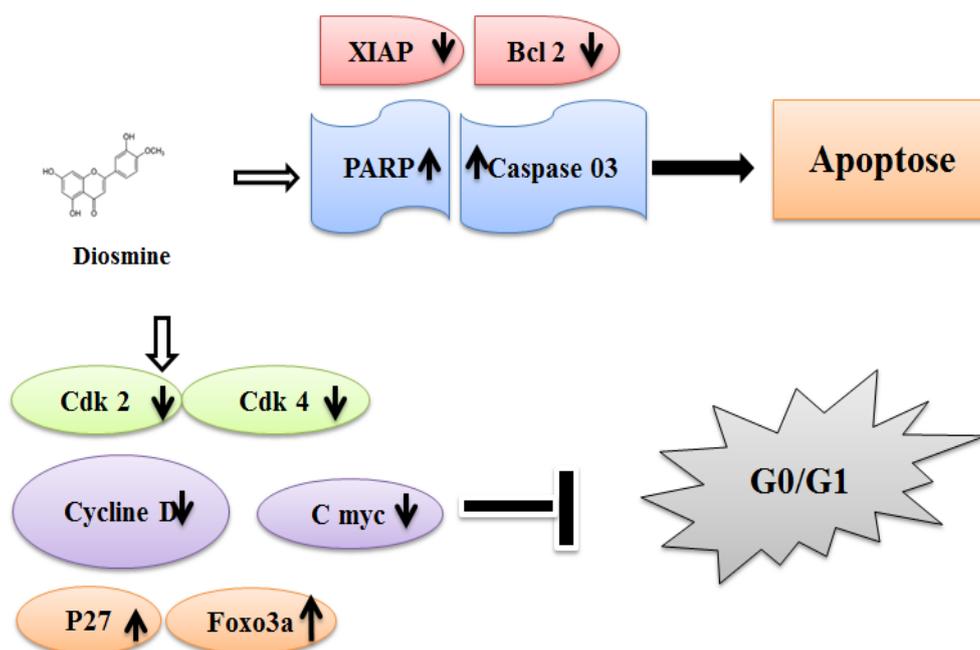


Fig. 5 mécanisme d'action de la diosmétine impliqué dans l'inhibition du cancer de la prostate. La diosmétine a un effet activateur de l'apoptose *via* l'augmentation du clivage de PARP et de la caspase 3 et la diminution de l'expression de XIAP et Bcl-2. Elle induit un arrêt du cycle cellulaire par la diminution de l'expression des cyclines D et CDK 2/4, c-Myc et l'augmentation de l'expression de p27 et Foxo3a.

L'ester phénylique de l'acide caféique appelé CAPE (figure 8) est un dérivé lipophile de l'acide caféique et un antioxydant phénolique structurellement apparenté à l'acide 3,4-dihydroxycinnamique. C'est un puissant antioxydant utilisé en médecine traditionnelle pour ses propriétés anti-inflammatoires, antivirales, immunomodulatrices, anti-mitogènes et anticancéreuses. C'est un inhibiteur bien connu de NF- κ B en empêchant la translocation de l'unité p65 de NF- κ B et sa liaison à l'ADN (Cornara et al., 2017 ; Collins et al., 2019 ; Khan et al., 2021).

Le traitement au CAPE inhibe la survie et la prolifération cellulaires évaluées par le test MTT et le test Hoechst 33258 d'une manière concentration dépendante des cellules DU-145, LNCaP C4-2 et 22Rv1 du cancer de la prostate. L'analyse par cytométrie en flux a révélé une réduction de la population des cellules LNCaP 104-R1 en phase S et en phase G2/M mais une augmentation des cellules en phase G1, suggérant que le CAPE provoque l'arrêt du cycle cellulaire des cellules LNCaP 104-R1 en phase G1. D'un autre côté, le traitement par le CAPE réduit la population en phase G1 et augmente la population en phase G2/M des cellules DU-145, LNCaP C4-2 et 22Rv1, indiquant que le CAPE provoque l'arrêt du cycle cellulaire en G2/M de ces cellules. Le traitement CAPE inhibe également la formation de colonies en gélose molle. L'administration de CAPE par gavage (10 mg/kg de poids corporel par jour pendant huit semaines) entraîne une réduction de 50 % du volume tumoral et retarde la croissance des souris nues xéno greffes LNCaP 104-R1. Le test de western blot a indiqué que le traitement CAPE réduit l'expression des protéines Skp2 (*S-Phase Kinase Associated Protein 2*) et Akt1 dans les xéno greffes 104-R1 par rapport au groupe témoin. Bien qu'il y ait eu une tendance à ce que le CAPE augmente p53 et p27Kip1 mais diminue la cycline D1 dans les tumeurs, la différence d'abondance de protéines entre le groupe témoin et le groupe de traitement n'était pas statistiquement significative.

Le traitement CAPE réduit significativement le taux des protéines de Skp2, Cdk2, Cdk4, Cdk7, Rb, phospho-Rb S807/811, cycline A, cycline D1, cycline H, E2F1, c-Myc, SGK, phospho-p70S6kinase T421/S424, phospho-mTOR Ser2481, phospho-GSK3 α Ser21, mais induit p21Cip1, p27Kip1, ATF4, cycline E, p53, TRIB3, phospho-p53 (Ser6, Ser33, Ser46, Ser392), phospho-p38 MAPK Thr180/Tyr182, Chk1, Chk2, phospho-ATM S1981, phospho-ATR S428 et phospho-p90RSK Ser380. Le traitement CAPE diminue l'expression des protéines Skp2 et Akt1 dans les tumeurs LNCaP 104-R1 par rapport au groupe témoin. La surexpression de Skp2 ou le knockdown par l'ARNsi de p21Cip1, p27Kip1 ou p53 bloque l'effet suppresseur du traitement CAPE. Le co-traitement de CAPE avec l'inhibiteur PI3K

LY294002 ou l'inhibiteur Bcl-2 ABT737 a montré des effets inhibiteurs synergiques (Lin et al., 2015).

Le récepteur aux androgènes AR joue un rôle important dans le développement, la progression et les métastases du cancer de la prostate. Kuo et al. (Kuo et al., 2019) ont étudié l'effet du CAPE sur la signalisation et la stabilité de AR dans les cellules LNCaP. La transfection dans les cellules humaines embryonnaires du rein HEK 293, qui sont AR-négatives avec le récepteur AR, a montré que traitement par le CAPE inhibe de manière concentration-dépendante l'activité transcriptionnelle de AR. Il inhibe également les niveaux protéiques d'AR ainsi que son expression génétique étudiée par qPCR de son gène cible PSA. Le traitement au cyclohexamide a révélé que les androgènes stabilisaient la protéine AR, mais que la stabilité de l'AR était diminuée par le CAPE. La microscopie à fluorescence a montré que le traitement avec CAPE réduit le niveau de la protéine d'AR dans le noyau et le cytoplasme. Le western blot a révélé que le CAPE inhibe la phosphorylation de Ser81 et Ser213 sur AR, qui régule la stabilité de AR. CDK1 et Akt sont les kinases phosphorylant Ser81 et Ser213 sur AR, respectivement. Le traitement CAPE réduit considérablement le niveau de protéine et l'activité de CDK1 et AKT dans les cellules LNCaP.

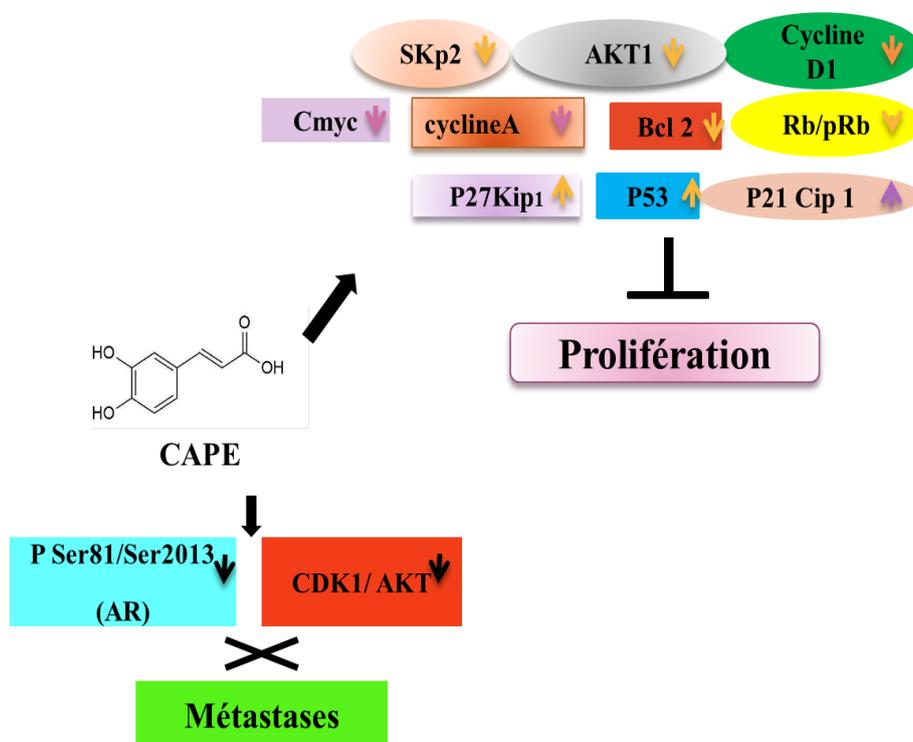


Fig. 6 Mécanisme d'action du CAPE dans l'atténuation des métastases et l'inhibition de la prolifération des cellules cancéreuses de la prostate. Le CAPE atténue les métastases via la diminution de la phosphorylation des Ser81/Ser2013 AR, CDK1 et Akt.

Le kaempférol (3,4',5,7-tetrahydroxyflavone) (figure 8) est un flavonoïde aglycone qui présente plusieurs propriétés pharmacologiques, parmi lesquelles les propriétés antimicrobiennes, anti-inflammatoires, antioxydantes, cardioprotectrices, neuroprotectrices, antidiabétiques et antitumorales. Les aliments riches en kaempférol sont associés à une diminution du risque de développement de certains types de cancers (Imran et al., 2019).

Dans leur récente étude sur les cellules LNCaP, Da et al. (Da et al., 2019) ont montré que la survie cellulaire étudiée par le test MTT pourrait être inhibée à 33 % par 5 μ M de kaempférol, à environ 60 % par 10 μ M de kaempférol et presque 100 % par 15 μ M de kaempférol. Le kaempférol favorise ainsi l'apoptose des cellules LNCaP déterminée par cytométrie en flux et l'annexine V, de manière concentration dépendante en présence de la DHT (*Dihydrotestosterone*) à une IC50 égale à 28.8 ± 1.5 . Le test de Traswell a montré que le kaempferol à différentes concentration est capable d'inhiber l'invasion cellulaire après 24 h de traitement et bloque le mimétisme vasculogène des cellules PC-3 sur matrigel. La transfection dans les cellules HEK293 et LNCaP dépourvues d'AR fonctionnel, avec un plasmide d'expression d'AR de type sauvage et des gènes rapporteurs tels que pSG5-AR, pSG5-PR, pSG5-GR, MMTV-Luc et pRL-TK-luc pour AR pendant 24h a montré que le kaempférol inhibe de manière significative l'activation des récepteurs aux androgènes AR induits par la DHT et joue le rôle d'antagoniste du récepteur AR. L'étude par qPCR a montré que le kaempferol inhibe également l'expression des gènes cibles d'AR qui sont le PSA (*Prostate Specific Antigen*), TMPRSS2 (*Transmembrane Protease Serine 2*) et TMEPA1 (*prostate Transmembrane Protein Androgen induced 1*) ainsi que les niveaux protéique du PSA déterminés par western blot. Il diminue également les taux protéiques du récepteur AR et par conséquent son accumulation nucléaire.

La lutéoline (3',4',5',7'-tétrahydroxyflavone) (figure 8) est un flavonoïde à deux cycles benzéniques et un troisième cycle contenant de l'oxygène et une carbone double liaison. Elle possède de nombreuses propriétés bénéfiques, notamment antioxydantes, anti-inflammatoires, antibactériennes et anticancéreuses (Tuorkey et al., 2016).

Afin d'évaluer les effets de la lutéoline sur les cellules PC3 et LNCaP, la survie cellulaire et l'apoptose ont été évaluées par le test Cell Counting Kit-8 et une double coloration à l'annexine V–isothiocyanate de fluorescéine/iodure de propidium. La lutéoline s'est avérée inhiber la croissance des lignées cellulaires sensibles aux androgènes LNCaP et indépendantes des androgènes PC-3 d'une manière concentration et temps dépendante et induire l'apoptose. Pour découvrir les mécanismes exacts et les cibles moléculaires, une analyse par puce à

microARN a été réalisée. Les microARN sont de petits ARN qui se lient à leurs gènes cibles pour activer ou réprimer leur action. miR-301 s'est avéré être fortement sous-exprimé sous l'effet de la lutéoline. L'expression de miR-301 a été analysée dans les tissus primaires du cancer de la prostate par RT-qPCR et hybridation *in situ*. Les résultats des 54 patients analysés ont été divisés en deux groupes : les groupes miR-301 haut et bas. Une expression élevée de miR-301 était associée à une survie globale significativement plus courte. Le gène pro-apoptotique, DEDD2 (*Death Effector Domain Containing 2*), est être la cible directe de miR-301 et son association entraîne son inhibition et donc une inhibition de l'apoptose. Les analyses bioinformatiques et la transfection avec un gène rapporteur à la luciférase ont confirmé cette donnée (Han et al., 2016).

Afin d'identifier de nouveaux inhibiteurs d'anoctamine-1 d'ANO1 (également connu sous le nom de TMEM16A) qui est l'élément le plus étudié de la famille d'anoctamine des canaux de chlorure activés par le calcium qui contrôle plusieurs fonctions cellulaires comme la prolifération cellulaire, la survie et la migration, le criblage d'environ 300 produits naturels bioactifs a été réalisé et a révélé que la lutéoline est un inhibiteur puissant d'ANO1. Des études électrophysiologiques ont indiqué que la lutéoline inhibe fortement l'activité des canaux chlorure ANO1 et diminue leur accumulation protéique d'une manière concentration-dépendante avec une valeur d'IC50 de 9,8 μ M dans les cellules cancéreuses de la prostate PC-3 sans altérer la signalisation du calcium intracellulaire entraînant par conséquent une inhibition de la prolifération cellulaire et de la migration des cellules PC-3, étudiée par le test de Scratch, exprimant des niveaux élevés d'ANO1 de manière plus puissante que celle des cellules PC-3 déficientes en ANO1 (Seo et al., 2017).

Han et ses collègues (Han et al., 2018) ont rapporté que la lutéoline inhibe la prolifération, la migration, l'auto-renouvellement ainsi que l'expression des marqueurs des cellules souches du cancer de la prostate des cellules PC-3 *in vitro*. Grâce à une étude protéomique quantitative basée sur l'utilisation d'iTRAQ (*Isobaric Tag for Relative and Absolute Quantitation*) qui permet de déterminer la quantité de protéines provenant de différentes sources, les auteurs ont identifié 208 protéines différentiellement exprimées dans des cellules PC-3 traitées à la lutéoline. La lutéoline inhibe la signalisation Wnt par une induction de la surexpression de FZD6 (*Frizzled Class Receptor 6*) qui est un gène suppresseur de tumeur qui peut abolir la tige du cancer de la prostate et supprime ainsi les cellules souches du cancer de la prostate.

L'étude sur microréseau d'ARNc et PCR en temps réel ont permis d'identifier cinq gènes impliqués dans la régulation du cycle cellulaire qui sont CCNA2 (Cyclin A2), CCNE2

(Cyclin E2), CDC25A (*Cell Division Cycle 25 A*), CDKN1B (*Cyclin Dependant Kinase 1B*) et PLK-1 (*Polo Like Kinase 1*) comme étant cibles pour la lutéoline dans les cellules PC-3. L'analyse des données des microréseaux a permis d'identifier 7 gènes régulés par la lutéoline qui sont EGFR, c-Fos, SOS, GRB2, JNK1, MKK4 et RasGAP dans la voie de signalisation du facteur de croissance épidermique.

La naringénine (5,7-dihydroxy-2-(4-hydroxyphenyl)-chroman-4-one) (Figure 8) est une flavanone présentant de nombreux effets cellulaires tels que les anti-inflammatoires, anti-athérogènes et anticancéreux (Han et al., 2018). Elle a une activité antiproliférative et pro-apoptotique sur plusieurs types de cellules cancéreuses comme celles du cancer de la prostate, du sein, du côlon, du foie, de l'estomac et de la vessie (Gumushan Aktas et Akgun, 2018).

Dans leur étude, Lim et ses collaborateurs (Lim et al., 2017) ont étudié les effets de la naringénine sur les cellules cancéreuses PC-3 et LNCaP. Le test au bromure d'éthidium a permis de montrer que la naringénine à différentes concentrations pendant 48 h, induit une inhibition de la prolifération cellulaire. Elle induit également une inhibition de l'invasion, c'est ce qui a montré par le test de Transwell. La naringénine entraîne aussi une perte du potentiel membranaire mitochondrial et une augmentation de la production de ROS. Le test de Tunel a révélé qu'elle induit l'apoptose et le western blot a montré que ceci se traduit à travers l'augmentation de l'accumulation protéique de Bax et la diminution de l'accumulation protéique des protéines Bcl-2 dans les cellules PC-3, mais pas dans les cellules LNCaP. D'une manière concentration-dépendante, la naringénine diminue la phosphorylation des protéines ERK1/2, P70S6K, S6 et P38 dans les cellules PC3 et réduit la phosphorylation des protéines ERK1/2, P53, P38 et JNK dans les cellules LNCaP évaluées par western blot. De plus, la naringénine active la phosphorylation d'Akt dans les cellules PC3 et LNCaP.

Gumushan Aktas et Akgun (Gumushan Aktas et Akgun, 2018) ont étudié les effets de la naringénine sur la survie des cellules MAT-LyLu du cancer de la prostate chez le rat, qui surexpriment les canaux sodiques voltage-dépendants et dont les comportements métastatiques sont associés à ces canaux. La naringénine à des concentrations élevées (75 M) inhibe la prolifération cellulaire et induit une inhibition de la mobilité cellulaire dans les directions latérale et verticale et de l'invasion à des concentrations plus faibles (5 et 10 M), testées par des tests de cicatrisation des plaies et le test de Transwell, respectivement. L'étude de l'expression du gène SCN9A (*Sodium voltage-gated Channel alpha subunit 9*), qui code pour le canal sodique dépendant du voltage Nav1.7 (*Voltage-gated sodium ion channel*

subtype 1.7) par qPCR, a révélé que la naringénine à 10 M inhibe le mouvement cellulaire en réduisant l'expression de l'ARNm du gène SCN9A.

La naringénine peut être un agent antimétastatique prometteur contre le cancer la prostate. Par le test de Transwell, Han et al. (Han et al., 2018) ont montré que la naringénine à différentes concentrations induit une diminution de la migration cellulaire des cellules PC-3 d'une manière concentration dépendante, alors que la zymographie a révélé que ceci est lié à une inhibition de l'activité de l'uPA (*Urokinase Plasminogen Activator*). L'analyse par western blot a indiqué que la naringénine régule positivement la E-cadhérine, mais négativement la vimentine, le doigt de zinc de la famille SNAIL1 (SNAI1), le doigt de zinc de la famille SNAIL2 (SNAI2) et le facteur de transcription 1 de la famille TWIST bHLH (TWIST1). La naringénine a inhibé donc la migration et l'invasion des cellules PC-3 en inversant l'expression des protéines impliquées dans la transition épithéliale-mésenchymateuse et la régulation négative de l'activité de l'uPA.

L'expression de tous ces gènes est régulée au niveau des cellules prostatiques par l'activation du récepteur AR. La naringénine module cette expression par son effet anti-androgénique directe sur le récepteur AR (Zierau et al., 2003).

La pinocembrine (5,7-dihydroxyflavanone) (figure 8) est un flavonoïde pharmacologiquement actif que l'on trouve principalement dans la propolis, avec une teneur pouvant atteindre 606 à 701 mg/g dans le baume extrait de la propolis avec l'éthanol 70 %. Elle peut présenter des activités pharmacologiques différentes comme les activités anti-inflammatoires, antioxydantes, antibactériennes et neuroprotectrices (Rasul et al., 2013 ; Shen et al., 2019).

La pinocembrine (0, 6, 12, 24 and 48 $\mu\text{mol/L}$ pendant 12 et 24 h) induit une diminution de la survie cellulaire évaluée par le test MTT des cellules PC-3. Les auteurs ont montré également qu'elle inhibe la formation de colonies cancéreuses à des concentrations croissantes (0, 12, 24 et 48 μM) après 12 jours de traitement. La microscopie à fluorescence a montré que la pinocembrine induit l'apoptose des cellules PC-3 et par le western blot, il a été déterminé que ceci est dû à l'induction d'une augmentation des taux protéiques de la caspase-3, la caspase-9 et de Bax pro-apoptotiques et l'inhibition de Bcl-2 anti-apoptotique. La cytométrie en flux a permis de montrer qu'elle induit un arrêt du cycle cellulaire en phase G0/G1 et une augmentation de la production endogène des ROS après coloration DCFH-DA (2'-7'Dichlorofluorescein Diacetate), d'une manière concentration dépendante (Shao et al., 2021).

La quercétine (3,5,7,30,40-pentahydroxyflavone) (figure 8), est le principal représentant de la sous-classe des flavonols (Reyes-Farias et al., 2019). Au cours des dernières années, de nombreuses recherches ont confirmé qu'une dose raisonnable de quercétine a une variété d'effets biologiques, tels que les effets anti-inflammatoires, antioxydants et anticancéreux (Tang et al., 2020).

Le traitement à la quercétine pendant 24 à 72 h inhibe la prolifération des cellules souches de cancer de la prostate PC3 et CD44+/CD133+ (*Cluster Of Differentiation*) d'une manière concentration et temps dépendante. Le knockdown de l'expression endogène du facteur de croissance midkine, inhibe de manière significative la prolifération des cellules CD44+/CD133+ et CD44+, la migration ainsi que la formation de sphéroïdes. La co-administration par transfection de siARN de midkine et de quercétine, réduit la survie cellulaire, induit l'apoptose et provoque l'arrêt du cycle cellulaire en phase G1 évalués par cytométrie en flux. De plus, l'analyse par western blot montre que la thérapie combinée inhibe la phosphorylation de PI3K, Akt et ERK 1/2 et réduit l'expression protéique de p38, ABCG2 et NF- κ B ce qui suggère que l'inhibition de midkine inhibe les voies de survie PI3K/Akt, MAPK et NF κ B (Erdogan et al., 2018).

Ward et al. (Ward et al., 2018) ont montré les effets anticancéreux de la quercétine sur les cellules LNCaP, PC-3 et DU145 du cancer de la prostate. La survie cellulaire a été évaluée à l'aide du test MTT. Les cellules LNCaP, PC-3 et DU145 traitées avec diverses concentrations de quercétine ont montré une diminution de la survie cellulaire d'une manière concentration et temps dépendante sans affecter les cellules épithéliales normales PrEC. Par l'utilisation de la cytométrie en flux, de l'annéxine V et du kit de détection de l'apoptose à 7-AAD, les auteurs ont pu montrer que les résultats du test d'apoptose révèlent que le traitement à la quercétine 40 M pendant 24, 48 et 72 h conduit à la mort cellulaire apoptotique et nécrotique dans ces cellules ce qui a été confirmé par western blot des protéines Bax, Bim, PARP et PUMA qui ont été significativement diminué. Cette mort cellulaire est due aussi à une atteinte de l'intégrité mitochondriale de la membrane interne mitochondriale induisant une perturbation du potentiel membranaire mitochondrial. Les cellules LNCaP et PC-3 qui ont un environnement cellulaire oxydatif ont montré une extinction des ROS après un traitement à la quercétine, tandis que DU-145 a montré une augmentation des niveaux de ROS malgré un environnement hautement réducteur. L'utilisation de puce à anticorps et de western blot ont permis de révéler la présence d'effets opposés de la quercétine sur les voies de survie des cellules. Les cellules DU-145 avec p53 muté et une augmentation de la production des ROS

ont montré une réduction significative de l'activation de la voie de survie Akt. Les cellules PC-3 dépourvues de p53 et de PTEN avec des niveaux de ROS réduits ont montré une activation significative de la voie Akt et de NF-κB.

Le récepteur des androgènes AR inhibe la transcription du gène suppresseur de tumeurs PTEN (Wang et al., 2011) conduisant à l'activation de la voie PI3K/Akt, de NF-κB et à l'inhibition de l'apoptose. La quercétine agit sur le récepteur des androgènes AR et inhibe son action (Xing et al., 2001 ; Yuan et al., 2010).

Singh et al. (Singh et al., 2020) ont déterminé les effets de la quercétine (60 mg/kg) contre les cellules du cancer de la prostate des souris TRAMP qui est un modèle animal d'adénocarcinome de souris transgéniques qui ressemble étroitement au développement du cancer de la prostate humain. Ces souris développent spontanément des tumeurs de la prostate qui imitent le cancer de la prostate humain en raison de la modification génétique du promoteur du gène codant pour la probasine de rat rPB (*rat Probasin*) qui cible l'expression de l'antigène T de la grande tumeur SV40. Une analyse immunohistochimique des protéines Ki67, PCNA (*Proliferating Cell Nuclear Agent*), 4HNE (*4-Hydroxynonenal*) et survivine a été effectuée. Ki67 et PCNA sont des biomarqueurs de la prolifération et de la division cellulaire. Le 4HNE est un biomarqueur du stress oxydatif car il est produit lors de la dégradation des lipides dans les membranes cellulaires par les radicaux libres. La survivine est un biomarqueur de la survie cellulaire car elle inhibe l'apoptose.

Ils ont trouvé des diminutions de l'expression de 4HNE suggérant que l'effet de la quercétine peut survenir en réduisant les dommages oxydatifs. Ils ont également trouvé également une diminution marquée des marqueurs de prolifération cellulaire Ki67 et PCNA, et du marqueur de survie cellulaire survivine. L'analyse par western blot a montré une augmentation du taux des caspases-8 et -9 clivées indiquant l'implication des voies apoptotiques extrinsèque et intrinsèque dans l'inhibition de la croissance tumorale. La RT-qPCR a montré une inhibition de l'expression de Bcl2 anti-apoptotique et une augmentation de l'expression de Bax pro-apoptotiques. Le 4HNE a été impliqué en tant qu'activateur potentiel du facteur nucléaire Nrf2 (*Nuclear factor E2-Related Factor 2*) qui interagit avec l'élément de réponse antioxydant ARE pour activer les gènes en réponse au stress oxydant. La quantification de l'ARNm correspondant a identifié une diminution des niveaux d'expression de Nrf2. Nrf2 est connu pour jouer un rôle important dans la défense cellulaire et la survie contre les stress endogènes et exogènes, et généralement, sa surexpression dans les cellules cancéreuses améliore l'expression des gènes cytoprotecteurs, entraînant une prolifération cellulaire accrue et une

inhibition de l'apoptose. KEAP1 (*Kelch-like ECH Associated Protein 1*) est connu pour se lier à Nrf2 afin de faciliter sa dégradation via le protéasome. L'analyse RT-qPCR dans les tissus tumoraux n'a révélé aucun changement dans l'expression de Keap.

La quercétine module également l'expression des gènes impliqués dans la méthylation du promoteur des gènes impliqués dans le cycle cellulaire, l'apoptose, le métabolisme des acides gras, les facteurs de transcription, la réponse androgène, la signalisation PI3K/Akt et PTEN et induit une réduction de l'expression d'EGFR (*Epidermal Growth Factor Receptor*), d'EGR3 (*Early Growth Response 3*) et d'IL6, et une augmentation de l'expression d'IGFBP7 (*Insulin Like Growth Factor Binding Protein 7*) et de NKX3.1 (*NK3 Homeobox 1*).

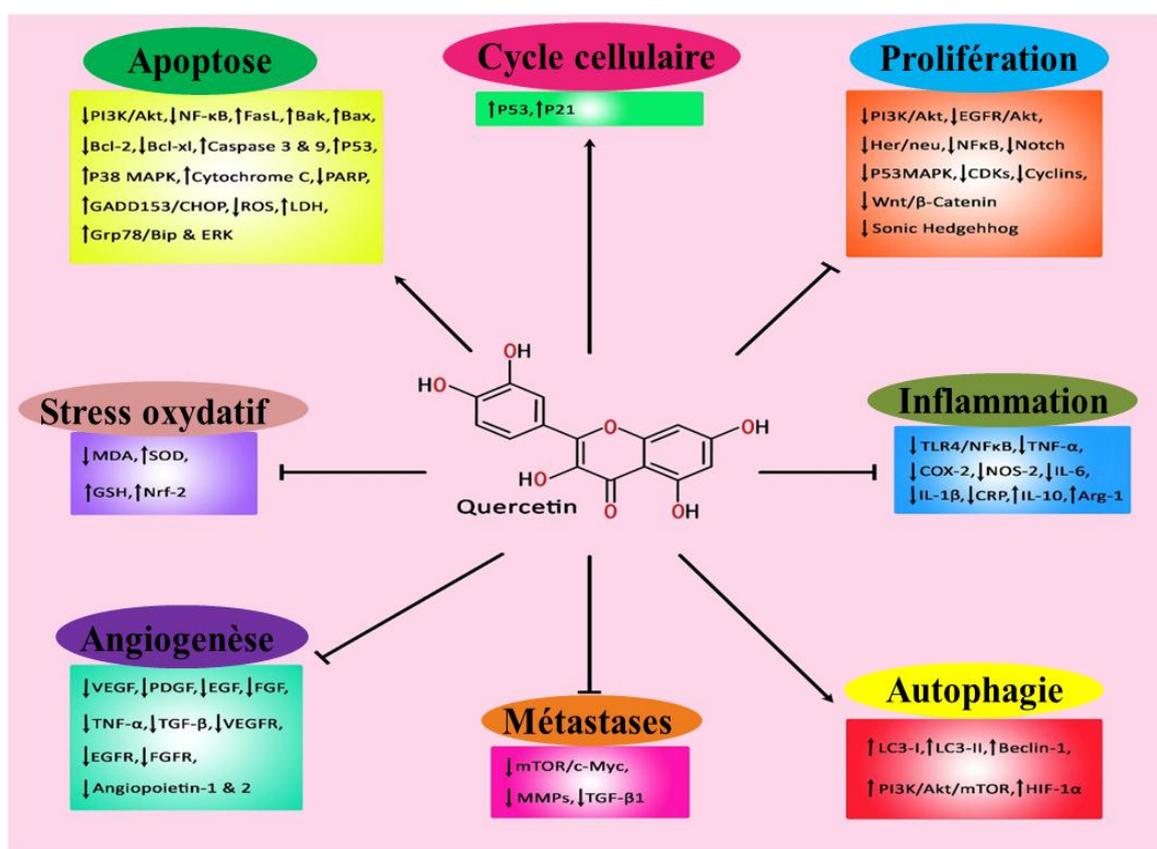


Fig. 7 Représentation schématique proposée des mécanismes des cascades de signalisation inhibées et activées par la quercétine dans les cellules cancéreuses de la prostate (Ghafouri-Fard et al., 2021). La quercétine inhibe l'inflammation en diminuant l'expression de NFκB, IL-6,..., la prolifération en atténuant PI3K/Akt, CDKs, cyclines, ..., le stress oxydant en provoquant une augmentation de l'activité de la SOD et les taux du GSH et une diminution de Nrf-2, l'angiogenèse en induisant une diminution de l'expression de VEGF/R, EGF, FGF... des cellules cancéreuses de la prostate. La quercétine induit une activation de l'apoptose et de l'autophagie à travers la régulation des différentes protéines de ces voies.

L'ensemble des études réalisées *in vitro* et *in vivo* ont montré que la propolis ainsi que ses polyphénols exercent un puissant effet anticancéreux sur le cancer de la prostate en agissant par divers mécanismes à travers la modulation des différentes voies de signalisation.

Le but du développement d'une molécule thérapeutique chez l'Homme est qu'elle soit tolérée, bien absorbée, efficace et à faible toxicité. C'est le cas de la propolis et de nombreux de ses polyphénols. Dans ce contexte, beaucoup d'études cliniques ont été réalisées contre diverses maladies qui ont permis d'avoir une idée sur les doses journalières tolérées et la toxicité de ces composés. Par exemple, chez les patients atteints de diabète type 2, l'apport quotidien de 900 mg de supplément de propolis pendant 12 semaines entraîne une amélioration de la glycémie et des taux des lipides sériques (Mozaffari et al., 2017).

L'administration de propolis iranienne (1000 mg/jour pendant 90 jours) aux patients atteints de diabète type 2 induit une diminution significative des taux sériques de hs-CRP (*high sensitive C-Reactive Protein*) et de TNF- α . Cependant, aucune différence n'a été notée pour les taux sériques d'IL-1 β et d'IL6. De plus le groupe propolis présentait une réduction moyenne de l'IL1- β sérique (Zakerkish et al., 2019).

Des patients adultes hospitalisés par COVID-19 ont été traités avec un extrait de propolis verte standardisé (EPP-AF®). En plus des soins standards, une dose orale de 400 mg ou 800 mg/jour de propolis verte pendant sept jours leur a été administrée. Alors 40 patients ont été assignés à EPP-AF® 400 mg/jour, 42 à EPP-AF® 800 mg/jour et 42 au groupe témoin. La durée d'hospitalisation post-intervention était plus courte dans les deux groupes propolis que dans le groupe témoin. Dans le groupe propolis à dose élevée, il y avait un taux plus faible de lésions rénales aiguës (Augusto et al., 2021).

L'administration de 75 mg de propolis, 3 fois par jour, à des sujets atteints d'asthme persistant modéré pendant un mois entraîne une augmentation du score du test de contrôle de l'asthme, des augmentations significatives du volume expiratoire forcé en 1 seconde et une diminution de l'éosinophilie (Mirsadraee et al., 2021).

Chez les femmes atteintes de diabète de type 2, la consommation de la quercétine (500 mg par jour pendant 10 semaines) diminue de manière significative la pression artérielle systolique (Zahedi et al., 2013).

L'administration de la quercétine à 500, 1000 ou 2 000 mg/jour pendant 1 semaine à des patients atteints de maladie pulmonaire obstructive chronique a montré que l'un des patients a

signalé des événements indésirables légers, notamment un reflux gastro-œsophagien à une dose de 2000 mg/jour ce qui signifie que la quercétine a été tolérée en toute sécurité jusqu'à 2000 mg/jour d'après la fonction pulmonaire, le profil sanguin et le questionnaire de test d'évaluation de la maladie (Han et al., 2019).

Dans notre recherche, les études choisies qui ont été réalisées entre l'année 2015 et 2021, ont montré que chacun des polyphénols étudiés possède un effet anticancéreux agissant par des mécanismes d'action différents comme l'inhibition de l'invasion et de l'angiogenèse et l'activation de l'apoptose, à travers la modulation de diverses voies de signalisation.

Ces études ont été réalisées sur différents modèles *in vitro* et *in vivo* soumis à des conditions d'études différentes ce qui rend impossible de conclure qu'un de ces polyphénols choisis est plus efficace que l'autre. Cependant, la propolis, constituée de l'association d'une centaine de polyphénols ainsi que d'autres molécules bioactives comme les terpenoïdes, pourrait être plus efficace et à un effet anticancéreux plus puissant, suite aux effets de potentialisation et/ou de synergie de ses molécules bioactives.

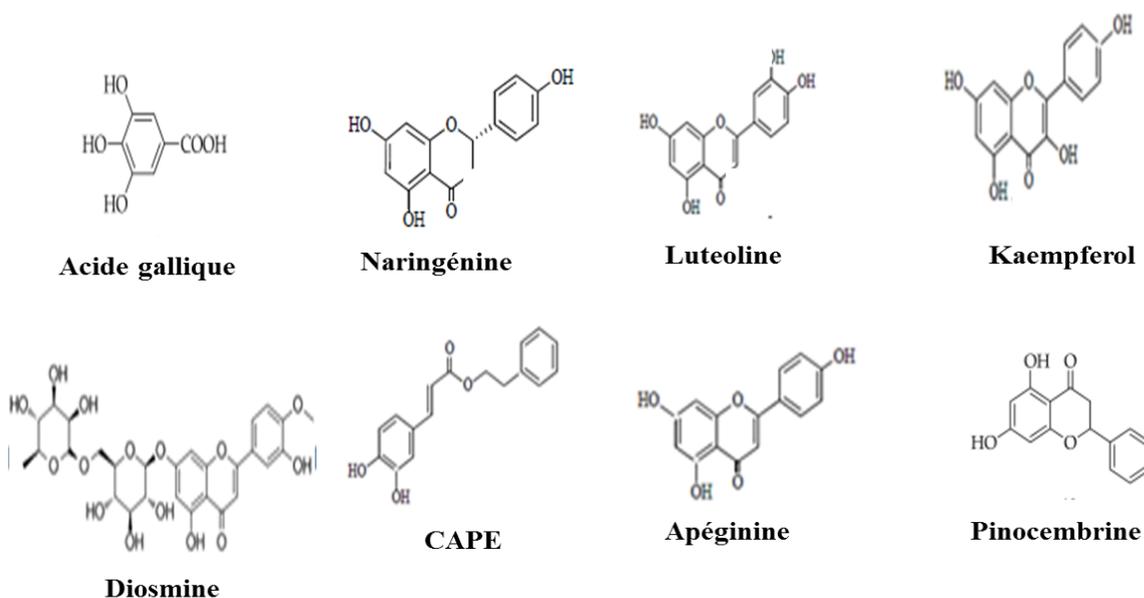


Fig. 8 Structures chimiques des polyphénols étudiés (ŠUran et al., 2021).

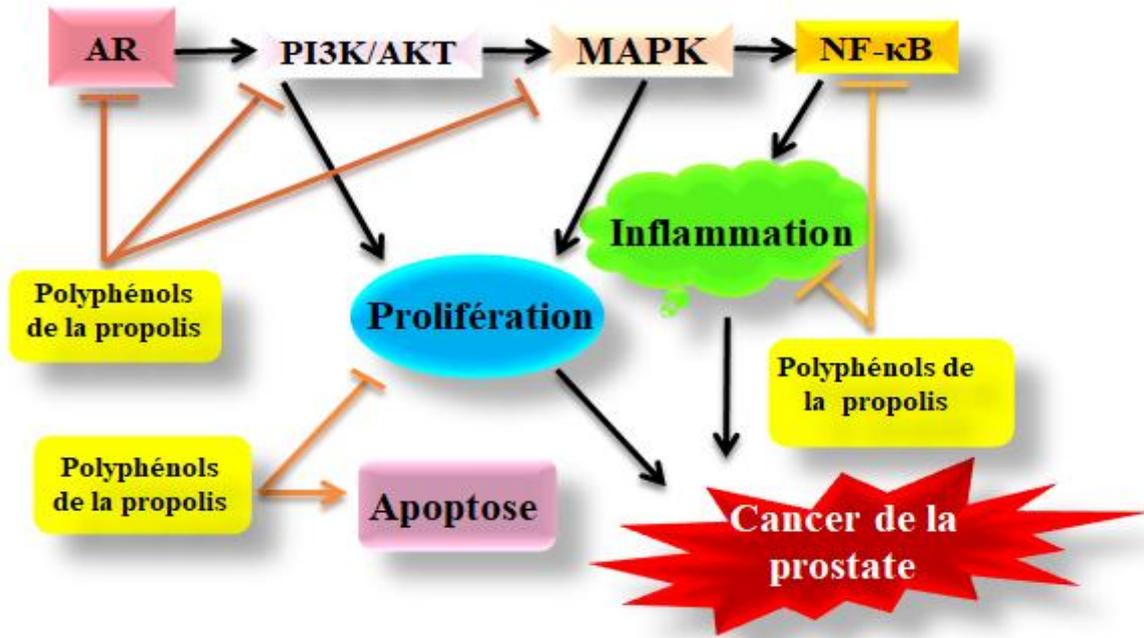


Fig. 9 Figure récapitulative présentant les principaux mécanismes d'action des polyphénols de la propolis sur le cancer de la prostate.

Conclusion
et
perspectives

Ce travail consiste à étudier l'effet anticancéreux de la propolis et de ses polyphénols sur le cancer de la prostate.

Cette recherche a montré que la cancerogénèse prostatique fait intervenir plusieurs voies de signalisation en activant ou en inhibant différentes molécules qui peuvent constituer de bonnes cibles thérapeutiques.

La propolis est un complexe riche en molécules bioactives, principalement les polyphénols à plusieurs effets biologiques et thérapeutiques et une activité anticancéreuse très puissante.

La propolis et ses polyphénols exercent une action anticancéreuse contre le cancer de la prostate par l'activation de l'apoptose, l'atténuation de l'inflammation, l'inhibition de la migration et de l'invasion cellulaire et l'inhibition de l'angiogénèse principalement à travers :

- L'inhibition des voies de signalisation PI3K/Akt/mTOR, MAPK et NF- κ B.
- L'augmentation de l'expression des protéines pro-apoptotiques comme Bax et les différentes caspases et la diminution de l'expression des protéines anti-apoptotiques comme Bcl-2.
- La réduction de la production des marqueurs pro-inflammatoires comme IL-6, IL-8, TNF- α .
- L'inhibition de l'expression des différentes MMP et de l' μ PA.

Dans l'ensemble, cette recherche qui a mis en évidence l'activité de la propolis et de ses polyphénols sur le cancer de la prostate nécessite d'être complétée par une étude expérimentale *in vitro* sur des lignées cancéreuses prostatiques et *in vivo* sur des modèles animaux de souris ou de rats, afin d'étudier les effets anticancéreux de la propolis de la région de Jijel contre le cancer de la prostate *via* l'évaluation des différents mécanismes moléculaires impliqués, ainsi que la réalisation des études cliniques sur les malades cancéreux en association avec d'autres traitements conventionnels afin d'augmenter leur effet.

*Références
bibliographiques*

- Abate-Shen, C. (2000). Molecular genetics of prostate cancer. *Genes & Development*, 14(19), 2410-2434.
- Abd-Alazeez, M., Liyanage, S. H., Campbell, J., Guzha, M., Saad, M., & Acher, P. (2021). Robotic assisted laparoscopic prostatectomy in a patient with prostate cancer and complex urinary tract malformation. *Urology Case Reports*, 38, 101613.
- Abdelrazeg, S., Hussin, H., Salih, M., & Shaharuddin, B. (2020). Propolis composition and applications in medicine and health. *Int. Med. J*, 25, 1505-1542.
- Abdulkhani, A., Hosseinzadeh, J., Ashori, A., & Esmaeeli, H. (2015). Evaluation of the antibacterial activity of cellulose nanofibers/polylactic acid composites coated with ethanolic extract of propolis. *Polymer Composites*, 38(1), 13-19.
- Acar, M. (2018). Effects of diet supplemented with ethanolic extract of propolis on growth performance, hematological and serum biochemical parameters and disease resistance of Mozambique tilapia (*Oreochromis mossambicus*) against *Streptococcus iniae*. *Aquaculture*, 495, 339-344.
- Afrouzan, H., Zakeri, S., Mehrizi, A. A., Molasalehi, S., Tahghighi, A., Shokrgozar, M. A., ... & Djadid, N. D. (2017). Anti-plasmodial assessment of four different Iranian propolis extracts. *Archives of Iranian medicine*, 20(5), 270-281.
- Al-Ghamdi, A. A., Bayaqoob, N. I., Rushdi, A. I., Alattal, Y., Simoneit, B. R., El-Mubarak, A. H., & Al-Mutlaq, K. F. (2017). Chemical compositions and characteristics of organic compounds in propolis from Yemen. *Saudi Journal of Biological Sciences*, 24(5), 1094-1103.
- Aminimoghadamfarouj, N., & Nematollahi, A. (2017). Propolis Diterpenes as a Remarkable Bio-Source for Drug Discovery Development : A Review. *International Journal of Molecular Sciences*, 18(6), 1290.
- Anand, U., Jacobo-Herrera, N., Altemimi, A., & Lakhssassi, N. (2019). A Comprehensive Review on Medicinal Plants as Antimicrobial Therapeutics : Potential Avenues of Biocompatible Drug Discovery. *Metabolites*, 9(11), 258.
- Anjum, S. I., Ullah, A., Khan, K. A., Attaullah, M., Khan, H., Ali, H., Bashir, M. A., Tahir, M., Ansari, M. J., Ghramh, H. A., Adgaba, N., & Dash, C. K. (2019). Composition and functional properties of propolis (bee glue) : A review. *Saudi Journal of Biological Sciences*, 26(7), 1695-1703.
- Aru, B., Güzelmeric, E., Akgül, A., Demirel, G. Y., & Kırmızıbekmez, H. (2019). Antiproliferative Activity of Chemically Characterized Propolis from Turkey and Its Mechanisms of Action. *Chemistry & Biodiversity*, 16(7).
- ASMARINAH, PARADOWSKA-DOGAN, A., KODARIAH, R., TANUHARDJA, B., WALISZEWSKI, P., MOCHTAR, C. A., BUDININGSIH, Y., WEIDNER, W., & HINSCH, E. (2014). Expression of the Bcl-2 family genes and complexes involved in the mitochondrial transport in prostate cancer cells. *International Journal of Oncology*, 45(4), 1489-1496. 6
- Augusto-Obara, T. R., Oliveira, J. D., Gloria, E. M. D., Spoto, M. H. F., Godoy, K., Vieira, T. M. F. D. S., & Scheuermann, E. (2012). Benefits of superfine grinding method on antioxidant and antifungal characteristic of Brazilian green propolis extract. *Scientia Agricola*, 76, 398-404.
- Balakrishnan, S., Bhat, F. A., Raja Singh, P., Mukherjee, S., Elumalai, P., Das, S., Patra, C. R., & Arunakaran, J. (2016). Gold nanoparticle-conjugated quercetin inhibits epithelial-mesenchymal transition, angiogenesis and invasiveness via EGFR/VEGFR-2-mediated pathway in breast cancer. *Cell Proliferation*, 49(6), 678-697.

- Bankova, V., Christov, R., Popov, S., Pureb, O., & Bocari, G. (1994). Volatile Constituents of Propolis. *Zeitschrift für Naturforschung C*, 49(1-2), 6-10.
- Bankova, V., Popova, M., & Trusheva, B. (2014). Propolis volatile compounds : chemical diversity and biological activity : a review. *Chemistry Central Journal*, 8(1).
- Briot, K., Paccou, J., Beuzeboc, P., Bonnetterre, J., Bouvard, B., Confavreux, C. B., ... & Debiais, F. (2019). French recommendations for osteoporosis prevention and treatment in patients with prostate cancer treated by androgen deprivation. *Joint bone spine*, 86(1), 21-28.
- Barлак, Y., Değer, O., ÇOlak, M., Karataylı, S., Bozdayı, A., & Yücesan, F. (2011). Effect of Turkish propolis extracts on proteome of prostate cancer cell line. *Proteome Science*, 9(1), 74.
- Benhanifia, M., Shimomura, K., Tsuchiya, I., Inui, S., Kumazawa, S., Mohamed, W., Boukraa, L., Sakharkar, M., & Benbarek, H. (2014). Chemical composition and antimicrobial activity of propolis collected from some localities of Western Algeria. *Acta Alimentaria*, 43(3), 482-488.
- Berroukche, A., Mohamed-Amine, E., Terras, M., & Slimani, M. (2018). Comparative Epidemiological Profiles in Prostate Cancer Algerian and Mauritanian Patients : Retrospective Study of 124 Cases. *Journal of Analytical Oncology*, 7(1), 1-7.
- Bharti, S. V. (2017). Correlation Between Serum Prostatic Specific Antigen and Prostatic Volume in Benign Prostatic Hyperplasia. *Journal of Nepalgunj Medical College*, 15(1), 9-15.
- Béji-Srairi, R., Younes, I., Snoussi, M., Yahyaoui, K., Borchard, G., Ksouri, R., ... & Wided, M. K. (2020). Ethanolic extract of Tunisian propolis: chemical composition, antioxidant, antimicrobial and antiproliferative properties. *Journal of Apicultural Research*, 59(5), 917-927.
- Bitting, R. L., & Armstrong, A. J. (2013). Targeting the PI3K/Akt/mTOR pathway in castration-resistant prostate cancer. *Endocrine-Related Cancer*, 20(3), R83-R99.
- Boam, T. (2015). Anti-androgenic effects of flavonols in prostate cancer. *ecancermedicalsecience*. Published.
- Bouaroura, A., Segueni, N., Diaz, J. G., Bensouici, C., Akkal, S., & Rhouati, S. (2019). Preliminary analysis of the chemical composition, antioxidant and anticholinesterase activities of Algerian propolis. *Natural Product Research*, 34(22), 3257-3261.
- Bouleftour, W., Boussoualim, K., Sotton, S., Vassal, C., Thomas, T., Magné, N., & Guillot, A. (2021). Second-generation hormone therapy in prostate cancer and bone microenvironment. *Endocrine-Related Cancer*. Published.
- Bouras, S. (2018). Le toucher rectal : est-il indispensable au dépistage du cancer de la prostate. *Progrès en Urologie*, 28(13), 685.
- Bueno-Silva, B., Marsola, A., Ikegaki, M., Alencar, S. M., & Rosalen, P. L. (2016). The effect of seasons on Brazilian red propolis and its botanical source : chemical composition and antibacterial activity. *Natural Product Research*, 31(11), 1318-1324.
- Búfalo, M. C., Ferreira, I., Costa, G., Francisco, V., Liberal, J., Cruz, M. T., ... & Sforcin, J. M. (2013). Propolis and its constituent caffeic acid suppress LPS-stimulated pro-inflammatory response by blocking NF- κ B and MAPK activation in macrophages. *Journal of Ethnopharmacology*, 149(1), 84-92.

- CAO, J., WANG, H., CHEN, F., FANG, J., XU, A., XI, W., ZHANG, S., WU, G., & WANG, Z. (2016). Galangin inhibits cell invasion by suppressing the epithelial-mesenchymal transition and inducing apoptosis in renal cell carcinoma. *Molecular Medicine Reports*, 13(5), 4238-4244.
- Chaa, S., Boufadi, M. Y., Keddari, S., Benchaib, A. H., Soubhye, J., van Antwerpen, P., & Riazi, A. (2019). Chemical composition of propolis extract and its effects on epirubicin-induced hepatotoxicity in rats. *Revista Brasileira de Farmacognosia*, 29(3), 294-300.
- Chanet, A., Milenkovic, D., Deval, C., Potier, M., Constans, J., Mazur, A., Bennetau-Pelissero, C., Morand, C., & Bérard, A. M. (2012). Naringin, the major grapefruit flavonoid, specifically affects atherosclerosis development in diet-induced hypercholesterolemia in mice. *The Journal of Nutritional Biochemistry*, 23(5), 469-477.
- Chen, L. H., Chien, Y. W., Chang, M. L., Hou, C. C., Chan, C. H., Tang, H. W., & Huang, H. Y. (2018). Taiwanese Green Propolis Ethanol Extract Delays the Progression of Type 2 Diabetes Mellitus in Rats Treated with Streptozotocin/High-Fat Diet. *Nutrients*, 10(4), 503.
- Chen, X., Wu, Q., Chen, Y., Zhang, J., Li, H., Yang, Z., Yang, Y., Deng, Y., Zhang, L., & Liu, B. (2019). Diosmetin induces apoptosis and enhances the chemotherapeutic efficacy of paclitaxel in non-small cell lung cancer cells via Nrf2 inhibition. *British Journal of Pharmacology*, 176(12), 2079-2094.
- 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), 70-78. <https://doi.org/10.15430/jcp.2020.25.2.70>
- COJOCARU, M. (2021). Prostate cancer and microbiome- Review. *JOURNAL OF CLINICAL SEXOLOGY*, 3(4), 144-154.
- Collins, W., Lowen, N., & Blake, D. J. (2019). Caffeic Acid Esters Are Effective Bactericidal Compounds Against *Paenibacillus* larvae by Altering Intracellular Oxidant and Antioxidant Levels. *Biomolecules*, 9(8), 312.
- Cornara, L., Biagi, M., Xiao, J., & Burlando, B. (2017). Therapeutic Properties of Bioactive Compounds from Different Honeybee Products. *Frontiers in Pharmacology*, 8.
- Da, J., Xu, M., Wang, Y., Li, W., Lu, M., & Wang, Z. (2019). Kaempferol Promotes Apoptosis While Inhibiting Cell Proliferation via Androgen-Dependent Pathway and Suppressing Vasculogenic Mimicry and Invasion in Prostate Cancer. *Analytical Cellular Pathology*, 2019, 1-10.
- Daleprane, J. B., & Abdalla, D. S. (2013). Emerging Roles of Propolis : Antioxidant, Cardioprotective, and Antiangiogenic Actions. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 2013, 1-8.
- D'Amico, A. V. (1998). Biochemical Outcome After Radical Prostatectomy, External Beam Radiation Therapy, or Interstitial Radiation Therapy for Clinically Localized Prostate Cancer. *JAMA*, 280(11), 969.
- Das, K., Kumar, R., Channaiah, S., & Rastogi, T. (2017). Propolis : Nature's boon - A review. *Journal of Indian Academy of Oral Medicine and Radiology*, 29(2), 119.
- da Silva, H. B., Amaral, E. P., Nolasco, E. L., de Victo, N. C., Atique, R., Jank, C. C., Anschau, V., Zerbini, L. F., & Correa, R. G. (2013). Dissecting Major Signaling Pathways throughout the Development of Prostate Cancer. *Prostate Cancer*, 2013, 1-23. <https://doi.org/10.1155/2013/920612>

- Demir, S., Aliyazicioglu, Y., Turan, I., Misir, S., Mentese, A., Yaman, S. O., Akbulut, K., Kilinc, K., & Deger, O. (2015). Antiproliferative and proapoptotic activity of Turkish propolis on human lung cancer cell line. *Nutrition and Cancer*, 68(1), 165-172.
- de la Cruz-Cervantes, J. A., Benavides-González, F., Sánchez-Martínez, J. G., Vázquez-Sauceda, M. D. L. L., & Ruiz-Urbe, A. J. (2018). Propolis in Aquaculture : A Review of Its Potential. *Reviews in Fisheries Science & Aquaculture*, 26(3), 337-349.
- Descotes, J. L., Cadi, P., & Long, J. A. (2008). Cancer de prostate métastatique : prise en charge. *Médecine Nucléaire*, 32(1), 51-56.
- Dezmirean, D. S., Paşca, C., Moise, A. R., & Bobiş, O. (2020). Plant Sources Responsible for the Chemical Composition and Main Bioactive Properties of Poplar-Type Propolis. *Plants*, 10(1), 22.
- Díaz-Carballo, D., Malak, S., Bardenheuer, W., Freistuehler, M., & Peter Reusch, H. (2008). The contribution of plukenetione A to the anti-tumoral activity of Cuban propolis. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 16(22), 9635-9643.
- Dong, L., Zieren, R. C., Xue, W., de Reijke, T. M., & Pienta, K. J. (2019). Metastatic prostate cancer remains incurable, why ? *Asian Journal of Urology*, 6(1), 26-41.
- Drudge-Coates, L., Delacruz, A., Gledhill, R., Goh, P., & Tomlinson, B. (2020). Metastatic Prostate Cancer : An Update on Treatments and a Review of Patient Symptom Management. *Clinical Journal of Oncology Nursing*, 24(4), 369-378.
- Dota, K. F. D., Consolaro, M. E. L., Svidzinski, T. I. E., & Bruschi, M. L. (2011). Antifungal Activity of Brazilian Propolis Microparticles against Yeasts Isolated from Vulvovaginal Candidiasis. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 2011, 1-8.
- Ebiloma, G. U., Ichoron, N., Siheri, W., Watson, D. G., Igoli, J. O., & de Koning, H. P. (2020). The Strong Anti-Kinetoplastid Properties of Bee Propolis : Composition and Identification of the Active Agents and Their Biochemical Targets. *Molecules*, 25(21), 5155.
- ECEM BAYRAM, N. (2020). Molecular approach to detecting pollen types in honey : DNA barcoding. *Hacettepe Journal of Biology and Chemistry*. Published.
- Ecem Bayram, N., Gerçek, Y. C., Bayram, S., & Toğar, B. (2019). Effects of processing methods and extraction solvents on the chemical content and bioactive properties of propolis. *Journal of Food Measurement and Characterization*, 14(2), 905-916.
- Ehsani, M., David, F. O., & Baniahmad, A. (2021). Androgen Receptor-Dependent Mechanisms Mediating Drug Resistance in Prostate Cancer. *Cancers*, 13(7), 1534.
- El-Guendouz, S., Lyoussi, B., & Miguel, M. G. (2019). Insight on Propolis from Mediterranean Countries : Chemical Composition, Biological Activities and Application Fields. *Chemistry & Biodiversity*, 16(7).
- Erdogan, S., Turkecul, K., Dibirdik, I., Doganlar, O., Doganlar, Z. B., Bilir, A., & Oktem, G. (2018). Midkine downregulation increases the efficacy of quercetin on prostate cancer stem cell survival and migration through PI3K/AKT and MAPK/ERK pathway. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 107, 793-805.

Eroğlu, C., Seçme, M., Bağcı, G., & Dodurga, Y. (2015). Assessment of the anticancer mechanism of ferulic acid via cell cycle and apoptotic pathways in human prostate cancer cell lines. *Tumor Biology*, 36(12), 9437-9446.

EROĞLU, Z. (2020). GEÇMİŞTEN GÜNÜMÜZE PROPOLİS. *JOURNAL OF SOCIAL, HUMANITIES AND ADMINISTRATIVE SCIENCES*, 6(26), 623-629.

Falzone, L., Salomone, S., & Libra, M. (2018). Evolution of Cancer Pharmacological Treatments at the Turn of the Third Millennium. *Frontiers in Pharmacology*, 9.

FAN, G., YU, Z., LIANG, Y., XU, Z., & TANG, J. (2020). EFFECT OF POMEGRANATE EXTRACT GALLIC ACID ON THE PROLIFERATION OF PROSTATE CANCER CELLS BY PROMOTING THE EXPRESSION OF IGFBP7. *Applied Ecology and Environmental Research*, 18(5), 6233-6241.

Fervaha, G., Izard, J. P., Tripp, D. A., Rajan, S., Leong, D. P., & Siemens, D. R. (2019, April). Depression and prostate cancer: A focused review for the clinician. In *Urologic Oncology: Seminars and Original Investigations* (Vol. 37, No. 4, pp. 282-288). Elsevier.

Fontana, F., Raimondi, M., Marzagalli, M., Di Domizio, A., & Limonta, P. (2020). Natural compounds in prostate cancer prevention and treatment: mechanisms of action and molecular targets. *Cells*, 9(2), 460.

Fromont, G., Godet, J., Peyret, A., Irani, J., Celhay, O., Rozet, F., Cathelineau, X., & Cussenot, O. (2013). 8q24 amplification is associated with Myc expression and prostate cancer progression and is an independent predictor of recurrence after radical prostatectomy. *Human Pathology*, 44(8), 1617-1623.

Gal, A. F., Stan, L., Tăbăran, F., Rugină, D., Cătoi, A. F., & Andrei, S. (2020). Chemopreventive Effects of Propolis in the MNU-Induced Rat Mammary Tumor Model. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2020, 1-13.

Gatti, M., Faletti, R., Callaris, G., Giglio, J., Berzovini, C., Gentile, F., Marra, G., Misischi, F., Molinaro, L., Bergamasco, L., Gontero, P., Papotti, M., & Fonio, P. (2019). Prostate cancer detection with biparametric magnetic resonance imaging (bpMRI) by readers with different experience : performance and comparison with multiparametric (mpMRI). *Abdominal Radiology*, 44(5), 1883-1893. <https://doi.org/10.1007/s00261-019-01934-3>

Gleave, M., Miyake, H., & Chi, K. (2005). Beyond simple castration : targeting the molecular basis of treatment resistance in advanced prostate cancer. *Cancer Chemotherapy and Pharmacology*, 56(S1), 47-57.

Global Cancer Observatory (GLOBOCAN), 2020. International Agency for Research on Cancer, World, Health Organization.

Guillaume, E., Daguene, E., Lahmamssi, C., ben Mrad, M., Jmour, O., Langrand-Escure, J., Rehailia-Blanchard, A., Vial, N., Pigné, G., Bard-Reboul, S., Maison, M., Tinquaut, F., Vallard, A., & Magné, N. (2020). Facteurs de risque d'asthénie en cours de la radiothérapie des cancers du sein et de la prostate. *Cancer/Radiothérapie*, 24(1), 15-20.

Gumushan Aktas, H., & Akgun, T. (2018). Naringenin inhibits prostate cancer metastasis by blocking voltage-gated sodium channels. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 106, 770-775.

Habryka, C., Socha, R., & Juszczak, L. (2020). The Effect of Enriching Honey with Propolis on the Antioxidant Activity, Sensory Characteristics, and Quality Parameters. *Molecules*, 25(5), 1176.

- Hall, C. L., Bafico, A., Dai, J., Aaronson, S. A., & Keller, E. T. (2005). Prostate Cancer Cells Promote Osteoblastic Bone Metastases through Wnts. *Cancer Research*, 65(17), 7554-7560.
- Han, M. A., Lee, D. H., Woo, S. M., Seo, B. R., Min, K. J., Kim, S., Park, J. W., Kim, S. H., Choi, Y. H., & Kwon, T. K. (2016). Galangin sensitizes TRAIL-induced apoptosis through down-regulation of anti-apoptotic proteins in renal carcinoma Caki cells. *Scientific Reports*, 6(1).
- Hasanzadeh, M., Samarghandian, S., Azimi-Nezhad, M., Borji, A., 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(47), 436.
- Höll, M., Koziel, R., Schäfer, G., Pircher, H., Pauck, A., Hermann, M., Klocker, H., Jansen- Dürr, P., & Sampson, N. (2015). ROS signaling by NADPH oxidase 5 modulates the proliferation and survival of prostate carcinoma cells. *Molecular Carcinogenesis*, 55(1), 27-39.
- Hu, J. C., Nguyen, P., Mao, J., Halpern, J., Shoag, J., Wright, J. D., & Sedrakyan, A. (2017). Increase in prostate cancer distant metastases at diagnosis in the United States. *JAMA oncology*, 3(5), 705-707.
- Huang, H., Chen, A. Y., Ye, X., Guan, R., Rankin, G. O., & Chen, Y. C. (2020). Galangin, a Flavonoid from Lesser Galangal, Induced Apoptosis via p53-Dependent Pathway in Ovarian Cancer Cells. *Molecules*, 25(7), 1579.
- Ishida, Y., Gao, R., Shah, N., Bhargava, P., Furune, T., Kaul, S. C., Terao, K., & Wadhwa, R. (2018). Anticancer Activity in Honeybee Propolis : Functional Insights to the Role of Caffeic Acid Phenethyl Ester and Its Complex With γ -Cyclodextrin. *Integrative Cancer Therapies*, 17(3), 867-873.
- Jang, Y. G., Ko, E. B., & Choi, K. C. (2020). Gallic acid, a phenolic acid, hinders the progression of prostate cancer by inhibition of histone deacetylase 1 and 2 expression. *The Journal of Nutritional Biochemistry*, 84, 108444.
- Jiang, X. S., Xie, H. Q., Li, C. G., You, M. M., Zheng, Y. F., Li, G. Q., Chen, X., Zhang, C. P., & Hu, F. L. (2020). Chinese Propolis Inhibits the Proliferation of Human Gastric Cancer Cells by Inducing Apoptosis and Cell Cycle Arrest. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 2020, 1-11.
- Jiang, X., Tian, J., Zheng, Y., Zhang, Y., Wu, Y., Zhang, C., Zheng, H., & Hu, F. (2019). A New Propolis Type from Changbai Mountains in North-east China : Chemical Composition, Botanical Origin and Biological Activity. *Molecules*, 24(7), 1369. <https://doi.org/10.3390/molecules24071369>
- Kahramanoğlu, B., Okatan, V., & Wan, C. (2020). Biochemical Composition of Propolis and Its Efficacy in Maintaining Postharvest Storability of Fresh Fruits and Vegetables. *Journal of Food Quality*, 2020, 1 9.
- Kapare, H. S., & Sathiyarayanan, L. (2020). Nutritional and Therapeutic potential of Propolis : A Review. *Research Journal of Pharmacy and Technology*, 13(7), 3545.
- Karnak, D., & Xu, L. (2010). Chemosensitization of Prostate Cancer by Modulating Bcl-2 Family Proteins. *Current Drug Targets*, 11(6), 699-707. <https://doi.org/10.2174/138945010791170888>
- Kasiotis, K. M., Anastasiadou, P., Papadopoulos, A., & Machera, K. (2017). Revisiting Greek Propolis : Chromatographic Analysis and Antioxidant Activity Study. *PLOS ONE*, 12(1), e0170077.
- Kaulanjan, K., Thenault, R., Leroy, V., Khene, Z., & Mathieu, R. (2020). Hormonothérapie dans le cancer de la prostate : quel rôle pour l'IDE en 2020 ? *Progrès en Urologie*, 30(15), 958 963.

- Kebsa, W., Lahouel, M., Rouibah, H., Zihlif, M., Ahram, M., Abu-Irmaileh, B., Mustafa, E., Al-Ameer, H. J., & al Shhab, M. (2019). Reversing Multidrug Resistance in Chemo-resistant Human Lung Adenocarcinoma (A549/DOX) Cells by Algerian Propolis Through Direct Inhibiting the P-gp Efflux-pump, G0/G1 Cell Cycle Arrest and Apoptosis Induction. *Anti-Cancer Agents in Medicinal Chemistry*, 18(9), 1330-1337.
- Kee, J. Y., Han, Y. H., Kim, D. S., Mun, J. G., Park, J., Jeong, M. Y., Um, J. Y., & Hong, S. H. (2016). Inhibitory effect of quercetin on colorectal lung metastasis through inducing apoptosis, and suppression of metastatic ability. *Phytomedicine*, 23(13), 1680-1690.
- Khan, F., Bamunuarachchi, N. I., Tabassum, N., & Kim, Y. M. (2021). Caffeic Acid and Its Derivatives : Antimicrobial Drugs toward Microbial Pathogens. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 69(10), 2979-3004.
- Khurana, N., & Sikka, S. C. (2019). Interplay Between SOX9, Wnt/ β -Catenin and Androgen Receptor Signaling in Castration-Resistant Prostate Cancer. *International Journal of Molecular Sciences*, 20(9), 2066.
- Ko, H., Jeong, M. H., Jeon, H., Sung, G. J., So, Y., Kim, I., Son, J., Lee, S. W., Yoon, H. G., & Choi, K. C. (2015). Delphinidin sensitizes prostate cancer cells to TRAIL-induced apoptosis, by inducing DR5 and causing caspase-mediated HDAC3 cleavage. *Oncotarget*, 6(12), 9970-9984.
- 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, 1-29.
- Kobayashi, T., Terada, N., Kimura, T., Matsubara, N., Murakami, K., Mori, K., Fujimoto, Y., Akamatsu, S., Inoue, T., & Ogawa, O. (2020). Sequential Use of Androgen Receptor Axis-targeted Agents in Chemotherapy-naïve Castration-resistant Prostate Cancer : A Multicenter Retrospective Analysis With 3-Year Follow-up. *Clinical Genitourinary Cancer*, 18(1), e46-e54.
- Kryvenko, O. N., Williamson, S. R., Schwartz, L. E., & Epstein, J. I. (2020). Gleason score 5 + 3 = 8 (grade group 4) prostate cancer—a rare occurrence with contemporary grading. *Human Pathology*, 97, 40-51.
- Kujumgiev, A., Tsvetkova, I., Serkedjieva, Y., Bankova, V., Christov, R., & Popov, S. (1999). Antibacterial, antifungal and antiviral activity of propolis of different geographic origin. *Journal of Ethnopharmacology*, 64(3), 235-240.
- Kuo, Y. Y., Huo, C., Lin, C. Y., Lin, H. P., Liu, J. S., Wang, W. C., Chang, C. R., & Chuu, C. P. (2019). Caffeic acid phenethyl ester suppresses androgen receptor signaling and stability via inhibition of phosphorylation on Ser81 and Ser213. *Cell Communication and Signaling*, 17(1).
- Labriola, M. K., Atiq, S., Hirshman, N., & Bitting, R. L. (2020). Management of men with metastatic castration-resistant prostate cancer following potent androgen receptor inhibition : a review of novel investigational therapies. *Prostate Cancer and Prostatic Diseases*, 24(2), 301-309.
- Langsteger, W., Rezaee, A., Pirich, C., & Beheshti, M. (2016). ^{18}F -NaF-PET/CT and $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MDP Bone Scintigraphy in the Detection of Bone Metastases in Prostate Cancer. *Seminars in Nuclear Medicine*, 46(6), 491-501.
- Leach, D., & Buchanan, G. (2017). Stromal Androgen Receptor in Prostate Cancer Development and Progression. *Cancers*, 9(12), 10.

- Lee, H., Lee, S., Shin, Y., Cho, M., Kang, H., & Cho, H. (2016). Anti-Cancer Effect of Quercetin in Xenograft Models with EBV-Associated Human Gastric Carcinoma. *Molecules*, 21(10), 1286.
- Levin, R. J. (2017). Prostate-induced orgasms : A concise review illustrated with a highly relevant case study. *Clinical Anatomy*, 31(1), 81-85.
- Liao, C. P., Lin, T. P., Li, P. C., Geary, L. A., Chen, K., Vaikari, V. P., Wu, J. B., Lin, C. H., Gross, M. E., & Shih, J. C. (2018). Loss of MAOA in epithelia inhibits adenocarcinoma development, cell proliferation and cancer stem cells in prostate. *Oncogene*, 37(38), 5175-5190.
- Li, H., & Chen, C. (2017). Quercetin Has Antimetastatic Effects on Gastric Cancer Cells via the Interruption of uPA/uPAR Function by Modulating NF- κ B, PKC- δ , ERK1/2, and AMPK α . *Integrative Cancer Therapies*, 17(2), 511-523.
- Li, H., Kapur, A., Yang, J., Srivastava, S., McLeod, D., Paredes-Guzman, J., Dausch, A., Park, Y., & Rhim, J. (2007). Antiproliferation of human prostate cancer cells by ethanolic extracts of Brazilian propolis and its botanical origin. *International Journal of Oncology*. Published.
- Lim, W., Park, S., Bazer, F. W., & Song, G. (2017). Naringenin-Induced Apoptotic Cell Death in Prostate Cancer Cells Is Mediated via the PI3K/AKT and MAPK Signaling Pathways. *Journal of Cellular Biochemistry*, 118(5), 1118-1131.
- Lin, H. P., Jiang, S. S., & Chuu, C. P. (2012). Caffeic Acid Phenethyl Ester Causes p21Cip1 Induction, Akt Signaling Reduction, and Growth Inhibition in PC-3 Human Prostate Cancer Cells. *PLoS ONE*, 7(2), e31286.
- Lin, H. P., Lin, C. Y., Huo, C., Hsiao, P. H., Su, L. C., Jiang, S. S., Chan, T. M., Chang, C. H., Chen, L. T., Kung, H. J., Wang, H. D., & Chuu, C. P. (2015). Caffeic acid phenethyl ester induced cell cycle arrest and growth inhibition in androgen-independent prostate cancer cells via regulation of Skp2, p53, p21Cip1 and p27Kip1. *Oncotarget*, 6(9), 6684-6707.
- Liu, Y. N., Liu, Y., Lee, H. J., Hsu, Y. H., & Chen, J. H. (2008). Activated Androgen Receptor Downregulates E-Cadherin Gene Expression and Promotes Tumor Metastasis. *Molecular and Cellular Biology*, 28(23), 7096-7108.
- Loubeau, G. (2012). Impact de la surexpression de la protéine nucléophosmine (NPM1) sur la progression des cancers de la prostate (Doctoral dissertation, Université Blaise Pascal-Clermont-Ferrand II).
- LOWSLEY, O. S. (1915). THE PROSTATE GLAND IN OLD AGE. *Annals of Surgery*, 62(6), 716-737.
- Machado, B., Pulcino, T., Silva, A., Melo, D., Silva, R., & Mendonca, I. (2016). Propolis as an alternative in prevention and control of dental cavity. *Journal of Apitherapy*, 1(2), 47.
- Makino, T., Izumi, K., & Mizokami, A. (2021). Undesirable Status of Prostate Cancer Cells after Intensive Inhibition of AR Signaling : Post-AR Era of CRPC Treatment. *Biomedicines*, 9(4), 414.
- Marcucci, M., Ferreres, F., García-Viguera, C., Bankova, V., de Castro, S., Dantas, A., Valente, P., & Paulino, N. (2001). Phenolic compounds from Brazilian propolis with pharmacological activities. *Journal of Ethnopharmacology*, 74(2), 105-112.
- Matillon, X., Crouzet, S., Murat, F., Cherasse, A., Gelet, A., & Martin, X. (2012). Cryothérapie de rattrapage pour récurrence de cancer de prostate après radiothérapie externe. *Progrès en Urologie*, 22(13), 801.

- Martinotti, S., & Ranzato, E. (2015). Propolis : a new frontier for wound healing ? *Burns & Trauma*, 3.
- Messner, E. A., Steele, T. M., Tsamouri, M. M., Hejazi, N., Gao, A. C., Mudryj, M., & Ghosh, P. M. (2020). The Androgen Receptor in Prostate Cancer : Effect of Structure, Ligands and Spliced Variants on Therapy. *Biomedicines*, 8(10), 422.
- Metcalf, M. J., Smaldone, M. C., Lin, D. W., Aparicio, A. M., & Chapin, B. F. (2017). Role of radical prostatectomy in metastatic prostate cancer : A review. *Urologic Oncology : Seminars and Original Investigations*, 35(4), 125-134.
- Metó, A., Colombari, B., Metó, A., Boaretto, G., Pinetti, D., Marchetti, L., Benvenuti, S., Pellati, F., & Blasi, E. (2020). Propolis Affects *Pseudomonas aeruginosa* Growth, Biofilm Formation, eDNA Release and Phenazine Production : Potential Involvement of Polyphenols. *Microorganisms*, 8(2), 243.
- Miao, L., Yang, L., Li, R., Rodrigues, D. N., Crespo, M., Hsieh, J. T., Tilley, W. D., de Bono, J., Selth, L. A., & Raj, G. V. (2017). Disrupting Androgen Receptor Signaling Induces Snail-Mediated Epithelial–Mesenchymal Plasticity in Prostate Cancer. *Cancer Research*, 77(11), 3101-3112.
- 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. (2019). 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.
- Mohammed, M. K., Shao, C., Wang, J., Wei, Q., Wang, X., Collier, Z., Tang, S., Liu, H., Zhang, F., Huang, J., Guo, D., Lu, M., Liu, F., Liu, J., Ma, C., Shi, L. L., Athiviraham, A., He, T. C., & Lee, M. J. (2016). Wnt/ β -catenin signaling plays an ever-expanding role in stem cell self-renewal, tumorigenesis and cancer chemoresistance. *Genes & Diseases*, 3(1), 11-40.
- Mohd Badiazaman, A. A., Md Zin, N. B., Annisava, A. R., Mat Nafi, N. E., & Mohd, K. S. (2019). Phytochemical screening and antioxidant properties of stingless bee *Geniotrigona thoracica* propolis. *Malaysian Journal of Fundamental and Applied Sciences*, 15(2 1), 330-335.
- Mondal, D., Narwani, D., Notta, S., Ghaffar, D., Mardhekar, N., & Quadri, S. S. A. (2020). Oxidative stress and redox signaling in CRPC progression : therapeutic potential of clinically-tested Nrf2-activators. *Cancer Drug Resistance*. Published.
- Montironi, R., Mazzucchelli, R., Lopez-Beltran, A., Scarpelli, M., & Cheng, L. (2011). Prostatic intraepithelial neoplasia : its morphological and molecular diagnosis and clinical significance. *BJU International*, 108(9), 1394-1401.
- Morales, A., Vicente-Sánchez, C., Sandoval, J. S., Egido, J., Mayoral, P., Arévalo, M., Fernández-Tagarro, M., López-Novoa, J., & Pérez-Barriocanal, F. (2006). Protective effect of quercetin on experimental chronic cadmium nephrotoxicity in rats is based on its antioxidant properties. *Food and Chemical Toxicology*, 44(12), 2092-2100.
- Nanaware, S., Shelar, M., Sinnathambi, A., Mahadik, K., & Lohidasan, S. (2017). Neuroprotective effect of Indian propolis in β -amyloid induced memory deficit : Impact on behavioral and biochemical parameters in rats. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 93, 543-553.
- Nna, V. U., Abu Bakar, A. B., Md Lazin, M. R. M. L., & Mohamed, M. (2018). Antioxidant, anti-inflammatory and synergistic anti-hyperglycemic effects of Malaysian propolis and metformin in streptozotocin-induced diabetic rats. *Food and Chemical Toxicology*, 120, 305-320.

- omobo., & da Silva Lima, R. (2019). A perspective on phenolic compounds, their potential health benefits, and international regulations: The revised Brazilian normative on food supplements. *Journal of Food Bioactives*, 7.
- Oryan, A., Alemzadeh, E., & Moshiri, A. (2018). Potential role of propolis in wound healing : Biological properties and therapeutic activities. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 98, 469-483.
- Park, M. H., Kim, S., Song, Y. R., Kim, S., Kim, H. J., Na, H. S., & Chung, J. (2016). Rutin induces autophagy in cancer cells. *International Journal of Oral Biology*, 41(1), 45-51.
- Park, S., Kim, Y. S., Kim, D. Y., So, I., & Jeon, J. H. (2018). PI3K pathway in prostate cancer : All resistant roads lead to PI3K. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Reviews on Cancer*, 1870(2), 198-206.
- Park, S., Kaneko, S., Kim, D., Nicosia, S. V., Yu, H., Jove, R., & Cheng, J. Q. (2006). Cross-talk between Akt and Stat3 cascades
- 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, 1-21.
- Perdana, N. R., Mochtar, C. A., Umbas, R., & Hamid, A. R. A. (2017). The risk factors of prostate cancer and its prevention: a literature review. *Acta Medica Indonesiana*, 48(3), 228-238.
- Peshkov, M. N., Peshkova, G. P., & Reshetov, I. V. (2020). The relationship of obesity and prostate cancer (review). *Obesity and metabolism*, 17(2), 147 155.
- Pettersson, A., Gerke, T., Penney, K. L., Lis, R. T., Stack, E. C., Pérttega-Gomes, N., Zadra, G., Tyekucheva, S., Giovannucci, E. L., Mucci, L. A., & Loda, M. (2017). MYC Overexpression at the Protein and mRNA Level and Cancer Outcomes among Men Treated with Radical Prostatectomy for Prostate Cancer. *Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention*, 27(2), 201 207.
- Phromnoi, K., Yodkeeree, S., Anuchapreeda, S., & Limtrakul, P. (2009). Inhibition of MMP-3 activity and invasion of the MDA-MB-231 human invasive breast carcinoma cell line by bioflavonoids. *Acta Pharmacologica Sinica*, 30(8), 1169-1176.
- Pobiega, K., Kraśniewska, K., & Gniewosz, M. (2019). Application of propolis in antimicrobial and antioxidative protection of food quality – A review. *Trends in Food Science & Technology*, 83, 53-62.
- Popova, M., Trusheva, B., & Bankova, V. (2017). Content of biologically active compounds in Bulgarian propolis: a basis for its standardization. *Bulg. Chem. Commun*, 49(2017), 115-120.
- Prance, G. T., Regis, L., & Langenheim, J. H. (2003). *Plant Resins : Chemistry, Evolution, Ecology, and Ethnobotany*. *Taxon*, 52(3), 648.
- Pratheeshkumar, P., Son, Y. O., Budhraja, A., Wang, X., Ding, S., Wang, L., Hitron, A., Lee, J. C., Kim, D., Divya, S. P., Chen, G., Zhang, Z., Luo, J., & Shi, X. (2012). Luteolin Inhibits Human Prostate Tumor Growth by Suppressing Vascular Endothelial Growth Factor Receptor 2-Mediated Angiogenesis. *PLoS ONE*, 7(12), e52279.
- Przybyłek, I., & Karpiński, T. M. (2019). Antibacterial Properties of Propolis. *Molecules*, 24(11), 2047.

- Qin, W., Zheng, Y., Qian, B. Z., & Zhao, M. (2017). Prostate Cancer Stem Cells and Nanotechnology : A Focus on Wnt Signaling. *Frontiers in Pharmacology*, 8.
- Ramalingam, S., Ramamurthy, V. P., & Njar, V. C. (2017). Dissecting major signaling pathways in prostate cancer development and progression : Mechanisms and novel therapeutic targets. *The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*, 166, 16- 27.
- Rasul, A., Millimouno, F. M., Ali Eltayb, W., Ali, M., Li, J., & Li, X. (2013). Pinocembrin : A Novel Natural Compound with Versatile Pharmacological and Biological Activities. *BioMed Research International*, 2013, 1 9.
- Rawla, P. (2019). Epidemiology of Prostate Cancer. *World Journal of Oncology*, 10(2), 63 89.
- Rebello, R. J., Oing, C., Knudsen, K. E., Loeb, S., Johnson, D. C., Reiter, R. E., Gillesen, S., van der Kwast, T., & Bristow, R. G. (2021). Prostate cancer. *Nature Reviews Disease Primers*, 7(1).
- Reddivari, L., Vanamala, J., Safe, S. H., & Miller, J. C. (2010). The Bioactive Compounds α -Chaconine and Gallic Acid in Potato Extracts Decrease Survival and Induce Apoptosis in LNCaP and PC3 Prostate Cancer Cells. *Nutrition and Cancer*, 62(5), 601-610.
- Rehman, T., Ahmad, S., & Abbasi, W. (2018). Homoeopathic approach for the treatment of cancer. *Indian Journal of Research in Homoeopathy*, 12(3), 157. https://doi.org/10.4103/ijrh.ijrh_61_17
- Reyes-Farias, M., & Carrasco-Pozo, C. (2019). The Anti-Cancer Effect of Quercetin : Molecular Implications in Cancer Metabolism. *International Journal of Molecular Sciences*, 20(13), 3177.
- Ristivojević, P., Trifković, J., Andrić, F., & Milojković-Opsenica, D. (2015). Poplar-type Propolis : Chemical Composition, Botanical Origin and Biological Activity. *Natural Product Communications*, 10(11), 1934578X1501001.
- Rivera-Yañez, N., Rivera-Yañez, C. R., Pozo-Molina, G., Méndez-Catalá, C. F., Méndez-Cruz, A. R., & Nieto-Yañez, O. (2020). Biomedical Properties of Propolis on Diverse Chronic Diseases and Its Potential Applications and Health Benefits. *Nutrients*, 13(1), 78.
- Rivera-Yañez, N., Rivera-Yañez, C. R., Pozo-Molina, G., Méndez-Catalá, C. F., Reyes-Realí, J., Mendoza-Ramos, M. I., Méndez-Cruz, A. R., & Nieto-Yañez, O. (2021). Effects of Propolis on Infectious Diseases of Medical Relevance. *Biology*, 10(5), 428.
- Rivera-Yañez, N., Rodriguez-Canales, M., Nieto-Yañez, O., Jimenez-Estrada, M., Ibarra-Barajas, M., Canales-Martinez, M. M., & Rodriguez-Monroy, M. A. (2018). Hypoglycaemic and Antioxidant Effects of Propolis of Chihuahua in a Model of Experimental Diabetes. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 2018, 1-10.
- Rivero-Cruz, J. F., Granados-Pineda, J., Pedraza-Chaverri, J., Pérez-Rojas, J. M., Kumar-Passari, A., Diaz-Ruiz, G., & Rivero-Cruz, B. E. (2020). Phytochemical Constituents, Antioxidant, Cytotoxic, and Antimicrobial Activities of the Ethanollic Extract of Mexican Brown Propolis. *Antioxidants*, 9(1), 70.
- Rodrigues, D. M., de Souza, M. C., Arruda, C., Pereira, R. A. S., & Bastos, J. K. (2019). The Role of *Baccharis dracunculifolia* and its Chemical Profile on Green Propolis Production by *Apis mellifera*. *Journal of Chemical Ecology*, 46(2), 150 162.
- Rozet, F., Mongiat-Artus, P., Hennequin, C., Beauval, J., Beuzeboc, P., Cormier, L., Fromont-Hankard, G., Mathieu, R., Ploussard, G., Renard-Penna, R., Brenot-Rossi, I., Bruyere, F., Cochet, A., Crehange, G., Cussenot, O., Lebre, T., Rebillard, X., Soulié, M., Brureau, L., & Méjean, A. (2021). Corrigendum to “French ccAFU guidelines–update 2020–2022 : Prostate cancer” [Prog. Urol 30 (12 S) (2020), pp S136-S251]. *Progrès en Urologie*, 31(6), 381 382.

- Rybak, A. P., Bristow, R. G., & Kapoor, A. (2014). Prostate cancer stem cells : deciphering the origins and pathways involved in prostate tumorigenesis and aggression. *Oncotarget*, 6(4), 1900-1919.
- Saffari-Chaleshtori, J., Heidari-Sureshjani, E., Moradi, F., Jazi, H. M., & Heidarian, E. (2017). The Study of Apoptosis-inducing Effects of Three Pre-apoptotic Factors by Gallic Acid, Using Simulation Analysis and the Comet Assay Technique on the Prostatic Cancer Cell Line PC3. *Malaysian Journal of Medical Sciences*, 24(4), 18-29.
- Salah, R., Harir, N., Zeggai, S., Sellam, F., Merabent, N. M., Moullessehoul, S., & Bedjaoui, M. (2014). Cancers urologiques en Algérie : profil histoépidémiologique à propos de 348 cas. *Journal Africain du Cancer / African Journal of Cancer*, 7(2), 126-131.
- Salatino, A., & Salatino, M. L. F. (2021). Scientific note : often quoted, but not factual data about propolis composition. *Apidologie*, 52(2), 312-314.
- Salim, E. I., Abd El-Magid, A. D., Farara, K. M., & Maria, D. S. (2015). Antitumoral and Antioxidant Potential of Egyptian Propolis Against the PC3 Prostate Cancer Cell Line. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*, 16(17), 7641-7651.
- Santos, B. L., Oliveira, M. N., Coelho, P. L., Pitanga, B. P., da Silva, A. B., Adelita, T., Silva, V. D. A., Costa, M. D. F., El-Bachá, R. S., Tardy, M., Chneiweiss, H., Junier, M. P., Moura-Neto, V., & Costa, S. L. (2015). Flavonoids suppress human glioblastoma cell growth by inhibiting cell metabolism, migration, and by regulating extracellular matrix proteins and metalloproteinases expression. *Chemico-Biological Interactions*, 242, 123-138.
- Santos, B., Silva, A., Pitanga, B., Sousa, C., Grangeiro, M., Fragomeni, B., Coelho, P., Oliveira, M., Menezes-Filho, N., Costa, M., El-Bachá, R., Velozo, E., Sampaio, G., Freire, S., Tardy, M., & Costa, S. (2011). Antiproliferative, proapoptotic and morphogenic effects of the flavonoid rutin on human glioblastoma cells. *Food Chemistry*, 127(2), 404-411.
- Scifo, C., Cardile, V., Russo, A., Consoli, R., Vancheri, C., Capasso, F., Vanella, A., & Renis, M. (2004). Resveratrol and Propolis as Necrosis or Apoptosis Inducers in Human Prostate Carcinoma Cells. *Oncology Research Featuring Preclinical and Clinical Cancer Therapeutics*, 14(9), 415-426.
- Sekino, Y., & Teishima, J. (2020). Molecular mechanisms of docetaxel resistance in prostate cancer. *Cancer Drug Resistance*. Published.
- Seo, Y., Ryu, K., Park, J., Jeon, D. K., Jo, S., Lee, H. K., & Namkung, W. (2017). Inhibition of ANO1 by luteolin and its cytotoxicity in human prostate cancer PC-3 cells. *PLOS ONE*, 12(3), e0174935.
- Sforcin, J. (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.
- Shahinozzaman, M., Obanda, D. N., & Tawata, S. (2020). Chemical composition and pharmacological properties of Macaranga - type Pacific propolis : A review. *Phytotherapy Research*, 35(1), 207-222.
- Shang, S., Hua, F., & Hu, Z. W. (2017). The regulation of β -catenin activity and function in cancer : therapeutic opportunities. *Oncotarget*, 8(20), 33972-33989.

- Shao, L., Shao, Y., & Yuan, Y. (2021). Pinocembrin flavanone inhibits cell viability in PC-3 human prostate cancer by inducing cellular apoptosis, ROS production and cell cycle arrest. *Acta Pharmaceutica*, 71(4), 669-678.
- Shao, Y., Qu, Y., Dang, S., Yao, B., & Ji, M. (2013). MiR-145 inhibits oral squamous cell carcinoma (OSCC) cell growth by targeting c-Myc and Cdk6. *Cancer Cell International*, 13(1).
- Shen, M. M., & Abate-Shen, C. (2010). Molecular genetics of prostate cancer : new prospects for old challenges. *Genes & Development*, 24(18), 1967-2000.
- Shen, T., Wang, W., Zhou, W., Coleman, I., Cai, Q., Dong, B., Ittmann, M. M., Creighton, C. J., Bian, Y., Meng, Y., Rowley, D. R., Nelson, P. S., Moore, D. D., & Yang, F. (2021). MAPK4 promotes prostate cancer by concerted activation of androgen receptor and AKT. *Journal of Clinical Investigation*, 131(4).
- Shiota, M., Yokomizo, A., Takeuchi, A., Imada, K., Kashiwagi, E., Song, Y., Inokuchi, J., Tatsugami, K., Uchiumi, T., & Naito, S. (2013). Inhibition of Protein Kinase C/Twist1 Signaling Augments Anticancer Effects of Androgen Deprivation and Enzalutamide in Prostate Cancer. *Clinical Cancer Research*, 20(4), 951-961.
- Shorning, B. Y., Dass, M. S., Smalley, M. J., & Pearson, H. B. (2020). The PI3K-AKT-mTOR Pathway and Prostate Cancer : At the Crossroads of AR, MAPK, and WNT Signaling. *International Journal of Molecular Sciences*, 21(12), 4507.
- Shukla, G. C., Plaga, A. R., Shankar, E., & Gupta, S. (2016). Androgen receptor-related diseases : what do we know ? *Andrology*, 4(3), 366-381.
- Shukla, S., & Gupta, S. (2010). Abstract 3804 : Transcriptional repression of androgen receptor in human prostate cancer cells by plant flavone apigenin. *Prevention Research*. Published.
- Silva, C. C. F. D., Salatino, A., Motta, L. B. D., Negri, G., & Salatino, M. L. F. (2019). Chemical characterization, antioxidant and anti-HIV activities of a Brazilian propolis from Ceará state. *Revista Brasileira de Farmacognosia*, 29(3), 309-318.
- Silva-Carvalho, R., Baltazar, F., & Almeida-Aguiar, C. (2015). Propolis : A Complex Natural Product with a Plethora of Biological Activities That Can Be Explored for Drug Development. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 2015, 1-29.
- Silva-Carvalho, R., Miranda-Gonçalves, V., Ferreira, A. M., Cardoso, S. M., Sobral, A. J., Almeida-Aguiar, C., & Baltazar, F. (2014). Antitumoural and antiangiogenic activity of Portuguese propolis in in vitro and in vivo models. *Journal of Functional Foods*, 11, 160-171.
- Simone-Finstrom, M., & Spivak, M. (2010). Propolis and bee health : the natural history and significance of resin use by honey bees. *Apidologie*, 41(3), 295-311.
- 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.
- Spratt, D. E., Dess, R. T., Zumsteg, Z. S., Lin, D. W., Tran, P. T., Morgan, T. M., Antonarakis, E. S., Nguyen, P. L., Ryan, C. J., Sandler, H. M., Cooperberg, M. R., Posadas, E., & Feng, F. Y. (2018). A Systematic Review and Framework for the Use of Hormone Therapy with Salvage Radiation Therapy for Recurrent Prostate Cancer. *European Urology*, 73(2), 156-165.

- Staal, J., & Beyaert, R. (2018). Inflammation and NF- κ B Signaling in Prostate Cancer : Mechanisms and Clinical Implications. *Cells*, 7(9), 122. <https://doi.org/10.3390/cells7090122>
- ŠTurm, L., & Ulrih, N. P. (2019). Advances in the Propolis Chemical Composition between 2013 and 2018 : A Review. *eFood*, 1(1), 24.
- Subramanian, A. P., Jaganathan, S. K., Mandal, M., Supriyanto, E., & Muhamad, I. I. (2016). Gallic acid induced apoptotic events in HCT-15 colon cancer cells. *World Journal of Gastroenterology*, 22(15), 3952.
- Sun, F., Báez-Díaz, C., & Sánchez-Margallo, F. M. (2017). Canine prostate models in preclinical studies of minimally invasive interventions : part I, canine prostate anatomy and prostate cancer models. *Translational Andrology and Urology*, 6(3), 538-546.
- ŠUran, J., Ceganec, I., Mašek, T., Radić, B., Radić, S., Tlak Gajger, I., & Vlainić, J. (2021). Propolis Extract and Its Bioactive Compounds—From Traditional to Modern Extraction Technologies. *Molecules*, 26(10), 2930.
- Szliszka, E., Czuba, Z. P., Domino, M., Mazur, B., Zydowicz, G., & Krol, W. (2009). Ethanolic Extract of Propolis (EEP) Enhances the Apoptosis- Inducing Potential of TRAIL in Cancer Cells. *Molecules*, 14(2), 738-754.
- Szliszka, E., Mertas, A., Czuba, Z. P., & Król, W. (2013). Inhibition of Inflammatory Response by Artepillin C in Activated RAW264.7 Macrophages. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 2013, 1-11.
- Tang, S. M., Deng, X. T., Zhou, J., Li, Q. P., Ge, X. X., & Miao, L. (2020). Pharmacological basis and new insights of quercetin action in respect to its anti-cancer effects. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 121, 109604.
- Tao, L., Chen, X., Zheng, Y., Wu, Y., Jiang, X., You, M., Li, S., & Hu, F. (2021). Chinese Propolis Suppressed Pancreatic Cancer Panc-1 Cells Proliferation and Migration via Hippo-YAP Pathway. *Molecules*, 26(9), 2803.
- Terrier, M., Terrier, J., Paparel, P., Morel-Journel, N., Baldini, A., & Ruffion, A. (2017). Epidémiologie, diagnostic et pronostic du cancer de la prostate. *Médecine Nucléaire*, 41(5), 329-334. <https://doi.org/10.1016/j.mednuc.2017.06.009>
- Tomás-Barberán, F. A., García-Viguera, C., Vit-Olivier, P., Ferreres, F., & Tomás-Lorente, F. (1993). Phytochemical evidence for the botanical origin of tropical propolis from Venezuela. *Phytochemistry*, 34(1), 191-196.
- Thomas-Jardin, S. E., Dahl, H., Nawas, A. F., Bautista, M., & Delk, N. A. (2020). NF- κ B signaling promotes castration-resistant prostate cancer initiation and progression. *Pharmacology & Therapeutics*, 211, 107538.
- Udensi, U. K., & Tchounwou, P. B. (2016). Oxidative stress in prostate hyperplasia and carcinogenesis. *Journal of Experimental & Clinical Cancer Research*, 35(1).
- Ueda, M., Hayashibara, K., & Ashida, H. (2013). Propolis extract promotes translocation of glucose transporter 4 and glucose uptake through both PI3K- and AMPK-dependent pathways in skeletal muscle. *BioFactors*, 39(4), 457-466.
- Vafa, A., Afzal, S., Barnwal, P., Rashid, S., Shahid, A., Alpashree, Islam, J., & Sultana, S. (2019). Protective role of diosmin against testosterone propionate-induced prostatic hyperplasia in Wistar rats

: Plausible role of oxidative stress and inflammation. *Human & Experimental Toxicology*, 39(9), 1133-1146.

Valcic, S., Montenegro, G., Mujica, A. M., Avila, G., Franzblau, S., Singh, M. P., Maiese, W. M., & Timmermann, B. N. (1999). Phytochemical, Morphological, and Biological Investigations of Propolis from Central Chile. *Zeitschrift für Naturforschung C*, 54(5 6), 406-416.

Verze, P., Cai, T., & Lorenzetti, S. (2016). The role of the prostate in male fertility, health and disease. *Nature Reviews Urology*, 13(7), 379-386.

Wali, A. F., Majid, S., Rasool, S., Shehada, S. B., Abdulkareem, S. K., Firdous, A., ... & Rehman, M. U. (2019). Natural products against cancer: Review on phytochemicals from marine sources in preventing cancer. *Saudi pharmaceutical journal*, 27(6), 767-777.

Wagh, V. D. (2013). Propolis : A Wonder Bees Product and Its Pharmacological Potentials. *Advances in Pharmacological Sciences*, 2013, 1-11.

Wang, Y., Shen, Y., Wang, S., Shen, Q., & Zhou, X. (2017). The role of STAT3 in leading the crosstalk between human cancers and the immune system. *Cancer Letters*, 415, 117-128.

Ward, A. B., Mir, H., Kapur, N., Gales, D. N., Carriere, P. P., & Singh, S. (2018). Quercetin inhibits prostate cancer by attenuating cell survival and inhibiting anti-apoptotic pathways. *World Journal of Surgical Oncology*, 16(1).

Xu, X., Yang, B., Wang, D., Zhu, Y., Miao, X., & Yang, W. (2020). The Chemical Composition of Brazilian Green Propolis and Its Protective Effects on Mouse Aortic Endothelial Cells against Inflammatory Injury. *Molecules*, 25(20), 4612.

Yang, B., Huang, J., Xiang, T., Yin, X., Luo, X., Huang, J., Luo, F., Li, H., Li, H., & Ren, G. (2013). Chrysin inhibits metastatic potential of human triple-negative breast cancer cells by modulating matrix metalloproteinase-10, epithelial to mesenchymal transition, and PI3K/Akt signaling pathway. *Journal of Applied Toxicology*, 34(1), 105-112.

Yi, X., Zuo, J., Tan, C., Xian, S., Luo, C., Chen, S., Yu, L., & Luo, Y. (2016). KAEMPFEROL, A FLAVONOID COMPOUND FROM GYNURA MEDICA INDUCED APOPTOSIS AND GROWTH INHIBITION IN MCF-7 BREAST CANCER CELL. *Africa Journal of Traditional Complementary and Alternative Medicine*, 13(4), 210-215.

Yilmaz, S., Sova, M., & Ergün, S. (2018). Antimicrobial activity of trans-cinnamic acid and commonly used antibiotics against important fish pathogens and nonpathogenic isolates. *Journal of Applied Microbiology*, 125(6), 1714-1727.

Yong, H., & Liu, J. (2021). Active packaging films and edible coatings based on polyphenol-rich propolis extract : A review. *Comprehensive Reviews in Food Science and Food Safety*, 20(2), 2106-2145.

Zabaiou, N. (2017). Etude du stress oxydatif dans l'hypertrophie bénigne de la prostate et mise en évidence de l'effet de la propolis contre le cancer de la prostate in vivo sur un modèle animal de rat Wistar et ex vivo sur les cellules LNCaP du cancer de la prostate hormono-sensibles (Doctoral dissertation, Université de Jijel).

Zabaiou, N., Fouache, A., Trousson, A., Buñay-Noboa, J., Marceau, G., Sapin, V., Zellagui, A., Baron, S., Lahouel, M., & 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. <https://doi.org/10.1016/j.jsbmb.2019.02.016>

- Zampini, I. C., Salas, A. L., Maldonado, L. M., Simirgiotis, M. J., & Isla, M. I. (2021). Propolis from the Monte Region in Argentina : A Potential Phytotherapeutic and Food Functional Ingredient. *Metabolites*, 11(2), 76.
- Zhang, J. Y., Lin, M. T., Zhou, M. J., Yi, T., Tang, Y. N., Tang, S. L., Yang, Z. J., Zhao, Z. Z., & Chen, H. B. (2015). Combinational Treatment of Curcumin and Quercetin against Gastric Cancer MGC-803 Cells in Vitro. *Molecules*, 20(6), 11524-11534.
- Zhang, L., Lian, R., Zhao, J., Feng, X., Ye, R., Pan, L., Wu, J., Li, M., Huang, Y., & Cai, J. (2019). IGFBP7 inhibits cell proliferation by suppressing AKT activity and cell cycle progression in thyroid carcinoma. *Cell & Bioscience*, 9(1).
- Zhang, T., Chen, X., Qu, L., Wu, J., Cui, R., & Zhao, Y. (2004). Chrysin and its phosphate ester inhibit cell proliferation and induce apoptosis in Hela cells. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 12(23), 6097-6105.
- Zheng, Y., Wu, Y., Tao, L., Chen, X., Jones, T. J., Wang, K., & Hu, F. (2020). Chinese Propolis Prevents Obesity and Metabolism Syndromes Induced by a High Fat Diet and Accompanied by an Altered Gut Microbiota Structure in Mice. *Nutrients*, 12(4), 959.
- Zheng, Y., You, X., Guan, S., Huang, J., Wang, L., Zhang, J., & Wu, J. (2019). Poly(Ferulic Acid) with an Anticancer Effect as a Drug Nanocarrier for Enhanced Colon Cancer Therapy. *Advanced Functional Materials*, 29(15), 1808646.
- Zhou, H., Wang, H., Shi, N., & Wu, F. (2020). Potential Protective Effects of the Water- Soluble Chinese Propolis on Hypertension Induced by High- Salt Intake. *Clinical and Translational Science*. Published.
- Zhou, Q., Yan, B., Hu, X., Li, X. B., Zhang, J., & Fang, J. (2009). Luteolin inhibits invasion of prostate cancer PC3 cells through E-cadherin. *Molecular Cancer Therapeutics*, 8(6), 1684-1691.
- ZHU, Y., WU, J., LI, S., WANG, X., LIANG, Z., XU, X., XU, X., HU, Z., LIN, Y., CHEN, H., QIN, J., MAO, Q., & XIE, L. (2014). Apigenin inhibits migration and invasion via modulation of epithelial mesenchymal transition in prostate cancer. *Molecular Medicine Reports*, 11(2), 1004-1008.
- Zingue, S., Maxeiner, S., Rutz, J., Ndinteh, D. T., Chun, F. K., Fohouo, F. T., Njamen, D., & Blaheta, R. A. (2020). Ethanol- extracted Cameroonian propolis : Antiproliferative effects and potential mechanism of action in prostate cancer. *Andrologia*, 52(9).

Recherche sur l'effet anticancéreux de la propolis et de ses polyphénols sur le cancer de la prostate.

Résumé

Le cancer de la prostate est le cancer le plus fréquent chez l'homme et constitue la deuxième cause de décès par cancer après celui du poumon. Plusieurs approches et molécules thérapeutiques ont été développées contre le cancer de la prostate mais les problèmes de résistance et de toxicité sont toujours présents. Il est donc indispensable de chercher de nouvelles molécules plus efficaces, plus résistantes et moins toxiques. Le but de ce travail est de faire une recherche sur les effets anticancéreux de la propolis et de ses polyphénols sur le cancer de la prostate. La propolis ainsi que ses polyphénols possèdent un effet anticancéreux *in vitro* et *in vivo* en agissant sur différentes voies de signalisation. Ils inhibent la survie cellulaire, la migration, l'invasion et l'angiogenèse et induisent l'apoptose en modulant l'expression de divers gènes et protéines tels que PI3K, Akt, MAPK, NF-κB, AR et Bcl-2. Cette recherche a montré que la propolis pourrait constituer une bonne source pour la recherche et le développement de nouvelles molécules thérapeutiques contre le cancer de la prostate.

Mots clés : Propolis, polyphénols, cancer, prostate.

Abstract

Prostate cancer is the most common cancer in men and the second leading cause of death by cancer after lung cancer. Several therapeutic approaches and molecules have been developed against prostate cancer, but the problems of resistance and toxicity are still present. It is therefore essential to look for new molecules that are more efficient, more resistant and less toxic. The aim of this work is to do a research on the anticancer effects of propolis and its polyphenols on prostate cancer. Propolis and its polyphenols have an anti-cancer effect *in vitro* and *in vivo* by acting on various signaling pathways. They inhibit cell survival, migration, invasion and angiogenesis and induce apoptosis by modulating the expression of various genes and proteins such as PI3K, Akt, MAPK, NF-κB, AR and Bcl-2. This research has shown that propolis could constitute a good source for the research and development of new therapeutic molecules against prostate cancer.

Keywords: Propolis, polyphenols, cancer, prostate.

الملخص

سرطان البروستاتا هو أكثر أنواع السرطانات شيوعاً بين الرجال وهو السبب الرئيسي الثاني للوفاة بالسرطان بعد سرطان الرئة. تم تطوير العديد من الأساليب العلاجية والجزئيات ضد سرطان البروستاتا ولكن مشاكل المقاومة والسمية لا تزال قائمة. لذلك من الضروري البحث عن جزئيات جديدة أكثر كفاءة وأكثر مقاومة وأقل سمية. الهدف من هذا العمل هو البحث في التأثيرات المضادة للعكبر وجزئياته متعددة الفينولات على سرطان البروستاتا. للعكبر ومكوناته متعددة الفينولات تأثير مضاد للسرطان على الخلايا في المختبر وفي الجسم الحي من خلال العمل على مسارات اشارات مختلفة فهي تمنع بقاء الخلايا حية وتمنع الهجرة و الغزو الخلوي كما تمنع تشكل الاوعية وتحفز الموت المبرمج للخلايا عن طريق تعديل التعبير عن الجينات والبروتينات المختلفة مثل PI3K، Akt، MAPK، NF-κB، AR و Bcl-2.

أظهر هذا البحث أن العكبر يمكن أن يكون مصدراً جيداً من أجل البحث وتطوير جزئيات علاجية جديدة ضد سرطان البروستاتا.

الكلمات المفتاحية: العكبر، متعدد الفينولات، سرطان، البروستاتا.