

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية
وزارة التعليم العالي والبحث العلمي
République Algérienne Démocratique et Populaire
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche

جامعة محمد الصديق بن يحي - جيجل -
Université Mohamed Seddik BenYahia -Jijel-



Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie

Département: Biologie Moléculaire et
Cellulaire

كلية علوم الطبيعة والحياة

قسم البيولوجيا الجزيئية و الخلوية

Mémoire de fin d'études

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

Thème

**Recherche sur l'effet de la propolis et de ses composés bioactifs,
les polyphénols, sur l'angiogenèse, la migration et l'invasion
tumorale.**

Membres de jury :

Présidente : Dr. Lamia BENGUEDOUAR

Examinatrice : Dr. Ouassila AZZOUZ

Encadrante : Dr. Nada ZABAIUO

Présenté par :

Ikhlasse BELHADJ

Manel BENAYACHE

Année universitaire : 2019-2020

Numéro d'ordre (bibliothèque) :

Remerciement

Nous remercions tout d'abord Allah le tout puissant, pour nous avoir donné la force et la patience, la santé et la volonté pour réaliser ce modeste travail. Car l'homme propose mais Dieu dispose. Allah, veuillez toujours diriger nos pas.

Nous tenons à exprimer nos profonds remerciements et nos vives reconnaissances à notre encadrante, Madame le docteur Nada ZABAIYOU, qui a su, à sa façon, nous conseiller et nous orienter tout au long de la réalisation de ce travail.

Nous remercions vivement les membres de ce jury :

Madame le docteur Lamia BENGUEDOUAR et madame le docteur Ouassila AZZOUZ pour avoir accepté de jurer ce travail. Veuillez trouver ici l'expression de notre profonde gratitude.

Nos remerciements les plus sincères à nos très chers parents, pour leurs soutiens indéfectibles, leurs encouragements indispensables et précieux qui nous ont permis d'avancer. Nous espérons un jour, être à la hauteur de vos attentes.

Enfin, merci à tous ceux et celles, qui de près ou de loin, nous ont aidé à l'accomplissement de ce travail.

Liste des abréviations

AKT: Protein kinase B

Ang: Angiostatin

AP-1: Activator protein 1

ATP: Adenosine triphosphate

CAPE: Phenyethyl ester caffeic acid

c-Met: Tyrosine-protein kinase Met

CRP: C reactive protein

DEP1: vascular endothelial protein tyrosine phosphatase

DPPH: 2,2-diphenyl-1-picrylhydrazyl

EGF: Epidermal Growth Factor

EMT: Epithelial-mesenchymal transition

ERK1/2: Extracellular signal-regulated kinases

ERO: Reactive oxygen species

FDA: Food and Drug Administration

FGF: Fibroblast growth factor

FGFb: Basic fibroblast growth factor

HGF: Hepatocyte growth factor

HGFR: Hepatocyte growth factor receptor

HIF: Hypoxia Inducible Factor

HUVEC: Human umbilical vein endothelial cells

IL-12: Interleukin-12

IL-6: Interleukin-6

IL-8: Interleukin-8

MAPK: Mitogen-activated protein kinase

MARK2: Microtubule affinity regulating kinase 2

MMP: Matrix metalloproteinase

NF- κ B: Nuclear factor-kappa B

NK: Natural killer

PDGF: Platelet Derived Growth Factor

PF4: Platelet factor 4

PI3K: Phosphoinositide 3-kinase

PKC: Protein kinase C

ROCK: Rho-associated coiled-coil kinase

TET1: Ten-eleven-translocation

TGF- β : Transforming growth factor β

TNF: Tumor necrosis factor

TPA: 12-O-tétradécanylphorbol-13-acétate

uPA: Urokinase-type plasminogen activator

VEGF: Vascular endothelial growth factor

Liste des Figures

Figure 1 : Formation des vaisseaux sanguins au cours de l'angiogenèse.....	12
Figure 2 : Etapes majeures de l'angiogenèse tumorale.....	13
Figure 3 : Modèles d'invasion des cellules cancéreuses : migration collective et migration cellulaire individuelle.....	20
Figure 4 : Transition épithéliale mésenchymateuse.....	24
Figure 5 : Collecte et fabrication de la propolis par les ouvrières butineuses.....	28
Figure 6 : Composition chimique de la propolis.....	30
Figure 7 : Voies de signalisation impliquées dans la migration et l'invasion cellulaires probablement inhibées par la chrysine dans les cellules A375.S2 in vitro.....	47
Figure 8 : Mécanismes proposés par lesquels la pinocembrine supprime la transition épithéliale-mésenchymateuse induite par TGF- β 1 et les métastases dans les cellules Y-79 humaines.....	49
Figure 9 : Structures chimiques des constituants bioactifs étudiés.....	57
Figure 10 : Schéma récapitulatif présentant les principales cibles d'inhibition de l'angiogenèse, de la migration et de l'invasion tumorale par la propolis et ses composés bioactifs.....	60

Sommaire

Introduction.....	2
Chapitre I. Angiogenèse, migration et invasion tumorales.	
I.1. Introduction.....	5
I.2. Angiogenès.....	6
I.2.1. Angiogenèse tumorale.....	6
I.2.2. Déclencheurs de l'angiogenèse.....	7
I.2.2.a. Facteur inductible par l'hypoxie	8
I.2.2.b. Facteur de croissance vasculaire endothéliale.....	8
I.2.2.c. Facteur de croissance des fibroblastes.....	8
I.2.2.d. Facteur de croissance dérivé des plaquettes.....	9
I. 2.2.e. Angiopoïétines et récepteur Tie.....	9
I.2.2.f. Facteur de croissance des hépatocytes.....	10
I.2.2.g. Métalloprotéines matricielles.....	10
I.2.3. Les évènements majeurs de l'angiogenèse tumorale.....	11
I.2.4. Inhibiteurs et régulateurs de l'angiogenèse.....	14
I.3. Migration et invasion.....	15
I.3.1. Migration cellulaire	15
I.3.2. Migration tumorale.....	17
I.3.3. Invasion tumorale.....	18
I.3.4. Modèles de croissance invasive.....	19
I.3.4.1. Migration collective.....	20
I.3.4.2. Migration individuelle.....	21
I.3.4.2.a. Migration des cellules amiboïdes.....	21
I.3.4.2.b. Migration des cellules mésenchymateuses.....	22
I.3.4.2.c. Transition épithéliale-mésenchymateuse.....	23
I.3.5. Métastases.....	25
I.3.6. Inhibiteurs pharmacologiques de l'angiogenèse et de l'invasion.....	25

Chapitre II : Propolis : composition et activités biologiques

II.1. Introduction.....	28
II.2. Définition.....	28
II.3. Composition et origines de la propolis.....	29
II.4. Activités biologiques de la propolis et de ses constituants bioactifs.....	32
II.4.1. Activité antibactérienne, antifongique et antiprotozoaire.....	33
II.4.2. Activité antioxydante.....	34
II.4.3. Activité immunomodulatrice et anti-inflammatoire.....	35
II.4.4. Activité anti-tumorale.....	36

Chapitre III : Effet de la propolis et de ses composés bioactifs les plus importants contre l'angiogenèse, la migration et l'invasion tumorale

III.1. Introduction.....	40
III.2. Effet de la propolis contre l'angiogenèse, la migration et l'invasion tumorale.....	41
III.3. Effet des composés bioactifs de la propolis.....	44
Conclusion et perspectives	59
Références bibliographiques.....	62

Introduction

Le cancer est une maladie complexe dans laquelle les cellules d'un tissu spécifique ne répondent plus pleinement aux signaux à l'intérieur du tissu, qui régulent la différenciation cellulaire, la survie, la prolifération et la mort. En conséquence, ces cellules s'accumulent dans le tissu, provoquant des dommages locaux et une inflammation. C'est un processus multi-étapes dans lequel apparaissent l'angiogenèse et l'invasion tumorales comme étapes clés de sa progression (Seyfried et al., 2010).

L'angiogenèse tumorale fait référence à la capacité d'une tumeur à stimuler la formation de nouveaux vaisseaux sanguins pour soutenir l'expansion tumorale, l'invasion locale et la dissémination (Feng et al., 2010). L'invasion du cancer, la capacité des cellules tumorales malignes à migrer et les métastases dirigées sont restées au centre des recherches pendant de nombreuses années. De nombreuses études ont confirmé l'existence de deux principaux modèles d'invasion des cellules cancéreuses : la migration cellulaire collective et la migration cellulaire individuelle, par lesquelles les cellules tumorales surmontent les barrières de la matrice extracellulaire et se propagent dans les tissus environnants (Krakhmal et al., 2015).

Le domaine du traitement du cancer a fait de grands progrès au cours des dernières décennies. En fait, jusqu'il y a 70 ans, la chirurgie était la seule approche utilisée dans le traitement du cancer. Depuis lors, d'autres méthodologies ont été développées et améliorées telles que la radiothérapie, la chimiothérapie, la thérapie ciblée, l'hormonothérapie et l'immunothérapie (De Oliveira et al., 2014).

L'inhibition de l'angiogenèse est une stratégie importante pour le traitement des tumeurs solides, qui dépend essentiellement de la privation de l'apport sanguin aux micro-régions tumorales, entraînant une hypoxie et une nécrose dans les tissus tumoraux solides. La FDA a approuvé des médicaments anti-angiogéniques, tels que le bevacizumab un anticorps monoclonal piégeant les ligands, et le sunitinib ciblant les tyrosines kinases du récepteur du VEGFR pour le traitement de plusieurs tumeurs solides (Al-Abd et al., 2017). Malheureusement, les médicaments anti-angiogéniques cliniquement approuvés utilisés aujourd'hui ne sont efficaces que dans un sous-ensemble de patients, et beaucoup de ceux qui répondent initialement développent une résistance au fil du temps. En outre, certains des médicaments anti-angiogéniques sont toxiques et il serait très important d'identifier des composés alternatifs, qui pourraient surmonter ces inconvénients et limitations de la thérapie actuellement disponible (Wang et al., 2015).

L'importance clinique du processus d'invasion a retenu l'attention des oncologues et, à ce jour, de nombreuses cibles thérapeutiques moléculaires ont été identifiées. Cependant, l'administration inefficace de thérapies et le développement de la résistance des cellules cancéreuses, restent tous deux des obstacles majeurs au traitement de l'invasion et des métastases (Veisoh et al., 2011).

Pour contourner ces limites, les chercheurs doivent chercher et développer de nouvelles molécules plus efficaces et à moindres effets indésirables. Les composés naturels, leurs dérivés ou leurs composants actifs constituent une source excellente pour la recherche de nouvelles molécules thérapeutiques (Premratanachai et al., 2014).

Parmi ces composés il y a la propolis qui est un complexe fabriqué par les abeilles à partir de leurs propres sécrétions et d'une série de molécules gommeuses, cireuses et balsamiques extraites à partir des différentes plantes (Cardinault et al., 2012). La propolis est riche en divers composés bioactifs comme les polyphénols et les terpènes. Les polyphénols sont leurs composés bioactifs majeurs connus pour avoir diverses activités biologiques et une puissante activité anti-tumorale sur divers modèles de tumeurs *in vitro* et *in vivo* (Silva et al., 2018).

Le but de ce travail est de faire une recherche bibliographique sur les effets anti-angiogéniques et anti-invasion possibles de la propolis et de ses composés bioactifs. Il est divisé en trois parties. La première se concentre sur la recherche du mécanisme général impliqué dans l'angiogenèse, la migration et l'invasion tumorale et les principaux facteurs responsables de l'apparition de ces processus. Puis une petite recherche sur la propolis, sa composition en molécules bioactives et ses principaux effets biologiques et une troisième partie qui consiste en une recherche sur l'état de l'art de la propolis et de ses composés bioactifs les plus importants à potentiel anti-angiogénique, anti-migration et anti-invasion tumorale.

I. Angiogenèse, migration et invasion tumorales

I.1. Introduction

Le cancer est la deuxième cause de décès dans le monde, causant environ 9,6 millions de décès en 2018 (Connor et al., 2020) après les maladies cardiovasculaires. Historiquement, les théories invoquées pour expliquer les causes du cancer incluaient les maladies infectieuses et les carences nutritionnelles. Bien que le développement de certains cancers puisse résulter d'infections, il est maintenant connu que les cancers surviennent à la suite de mutations d'ADN dans les cellules normales. Il apparaît lorsque les cellules normales d'une partie particulière du corps commencent à se développer de façon incontrôlée. (Ok et al., 2018).

Dans des conditions normales, l'équilibre entre la prolifération cellulaire et la mort cellulaire reste étroitement régulé pour assurer l'homéostasie tissulaire. Cependant, cet équilibre pourrait être perturbé après des altérations du métabolisme cellulaire. La première étape de la transformation cellulaire, et donc du développement du cancer, est la mutagenèse. En conséquence, les oncogènes deviennent activés, tandis que les gènes suppresseurs de tumeur deviennent silencieux et leur expression est inhibée (Semi et al., 2013 ; Gérard et Goldbeter, 2014 ; Terabayashi et al., 2018). La prolifération rapide et incontrôlée de ces cellules anormales converge vers l'apparition des tumeurs. Selon plusieurs descriptions cliniques, le développement du cancer prend trois phases différentes : l'initiation, la promotion et la progression. Dans ces phases, il est possible de décrire les caractéristiques acquises par les cellules cancéreuses depuis l'induction de mutations (mutagenèse) jusqu'à la propagation des cellules cancéreuses (métastases). De même, la période de chacune des phases varie et dépend du type cellulaire et du microenvironnement dans lequel le cancer est originaire (Gordon et al., 2018).

La croissance et la nutrition tumorale sont facilitées par la synthèse de nouveaux vaisseaux sanguins formés par la masse tumorale, processus connu sous le nom d'angiogenèse. Cet événement permet par la suite d'accélérer la propagation des cellules cancéreuses vers d'autres parties du corps. Par conséquent, les cellules malignes se détachent, migrent, envahissent d'autres organes proches ou distants et forment ce qu'on appelle métastases (Mittal et al., 2018 ; Ok et al., 2018).

I.2. Angiogenèse

L'angiogenèse est le processus physiologique impliqué dans la formation des vaisseaux sanguins à partir de vaisseaux préexistants ou de progéniteurs endothéliaux dérivés de la moelle osseuse (Salinas-Vera et al., 2018). Bien qu'elle survienne principalement dans le développement embryonnaire et fœtal, elle peut également survenir chez l'adulte, dans le cadre d'adaptations physiologiques, tels que la cicatrisation des plaies, la croissance musculaire, la régénération des muqueuses des organes, le cycle menstruel à travers la croissance de l'endomètre et la croissance du placenta (Mirabelli et al., 2019). Elle est strictement contrôlée dans les processus physiologiques (Duran et al., 2017).

Il existe deux types principaux de cellules dans les vaisseaux : les cellules endothéliales et les cellules murales. Les mécanismes de l'angiogenèse sont ceux qui régulent les activités biologiques et les interactions de ces cellules entre elles (Karamysheva et al., 2008).

Dans des conditions physiologiques normales, l'angiogenèse implique plusieurs étapes et est étroitement régulée par un réseau complexe de facteurs de croissance et de cytokines qui agissent sur les cellules endothéliales résidentielles situées dans la surface interne des vaisseaux sanguins comme site principal de l'angiogenèse (Rouwkema et al., 2016 ; Rust et al., 2019).

I.2.1. Angiogenèse tumorale

Dans les tumeurs, l'apport en nutriments et en oxygène et le drainage efficace des métabolites sont assurés par un réseau complexe de microvascularisation tumorale (Kabiraj et al., 2018). Jusqu'au début des années 1970, on pensait généralement que le système vasculaire des tumeurs résultait d'une réaction inflammatoire aux cellules tumorales nécrotiques (Napione et al., 2017). Cependant, avec les travaux de Judah Folkman, considéré comme le père de la recherche sur l'angiogenèse, de nouvelles perspectives ont été apportées à la compréhension de la biologie tumorale (Bagley et al., 2018). Plus précisément, Folkman a émis l'hypothèse qu'en l'absence d'angiogenèse, les tumeurs sont limitées à des tailles microscopiques et entrent en dormance, tout en proposant le terme anti-angiogenèse pour empêcher le recrutement de nouveaux germes capillaires dans les tumeurs en croissance et la possibilité d'utiliser un anticorps contre un facteur angiogénique tumoral comme médicament anticancéreux (Kabiraj et al., 2018).

Les tumeurs commencent comme une masse avasculaire de cellules dérivées de l'hôte qui prolifèrent de manière atypique parce qu'elles ont perdu la capacité de contrôler leur croissance (Papetti et al., 2002). Les tumeurs survivent et se développent initialement sur un système vasculaire déjà disponible dans l'environnement hôte (Kempen et al., 2006). Pour que les tumeurs se développent au-delà de 2-3 mm³, elles ont besoin d'un approvisionnement continu en sang pour éliminer les déchets et fournir les nutriments (Folkman et al., 1971). Une hypoxie des cellules tumorales se produira si la tumeur se développe au-delà de la distance maximale d'épanchement des vaisseaux locaux (Kempen et al., 2006). Afin de résister à ce manque d'oxygène, les cellules tumorales tenteront de créer de nouveaux vaisseaux sanguins pour subvenir à leurs besoins dans un mécanisme qui ressemble étroitement à l'angiogenèse normale. Le développement et la progression de la tumeur et de ses métastases sont le résultat d'une réponse vasculaire efficace (Yadav et al., 2015).

Le début de ce processus est connu sous le nom de commutateur angiogénique, par lequel les tumeurs acquièrent la capacité de se développer et de se disséminer au-delà de leur site primaire et qui peuvent être activées par l'hypoxie, l'hypoglycémie, le stress mécanique et l'inflammation (Hoff et al., 2012).

Ce mécanisme est extrêmement complexe et comprend généralement des étapes cruciales telles que la dégradation de la matrice endothéliale vasculaire, la migration des cellules endothéliales, la prolifération des cellules endothéliales, la formation de boucles vasculaires par la ramification des cellules endothéliales et la formation d'une nouvelle membrane basale.

I.2.2. Déclencheurs de l'angiogenèse

Les facteurs impliqués dans l'angiogenèse peuvent être classés en facteurs environnementaux, mécaniques et chimiques. Les facteurs environnementaux comprennent l'hypoxie ou la surproduction de NO (*Nitrogen monoxide*) par les cellules endothéliales, qui stimuleront davantage la libération de déclencheurs angiogéniques. Les facteurs mécaniques sont les contraintes hémodynamiques et de cisaillement qui stimulent le développement de réseaux de vaisseaux collatéraux et maintiennent la perméabilité des vaisseaux sanguins nouvellement formés (Moraga et al., 2017).

Cependant, l'angiogenèse est principalement modulée par les stimuli chimiques, tels que le VEGF (*Vascular Endothelial Growth Factor*), le FGF (*Fibroblast Growth Factor*), le PDGF (*Platelet Derived Growth Factor*), les Ang (*Angiopoietin*), le HGF (*Hepatocyte Growth*

Factor), le HIF (*Hypoxia Inducible Factor*), le TGF β (*Transforming Growth Factor β*), MMP (*Matrix Metalloproteinases*) et le TNF (*Tumor Necrosis Factor*) (Rust et al., 2019).

I.2.2.a. Facteur inductible par l'hypoxie

Le facteur inductible par l'hypoxie HIF est l'un des premiers facteurs de croissance à initier le processus anormal de croissance vasculaire et répond à la faible tension en oxygène dans la masse tumorale (Quintero-Fabián et al., 2019).

La régulation homéostatique de la perfusion tissulaire dépend de l'activité de HIF-1, constitué des sous-unités HIF-1 α et HIF-1 β . L'activité de HIF-1 implique la régulation de l'homéostasie de l'oxygène en activant la transcription des gènes codants pour des protéines qui augmentent l'apport d'oxygène et le remodelage vasculaire ou diminuent la consommation d'oxygène, en passant du métabolisme oxydatif au métabolisme glycolytique. De plus, il intervient dans les réponses tissulaires de l'hypoxie et de l'ischémie en activant des gènes codant pour des facteurs pro-angiogéniques, tels que le VEGF, l'Ang et le PDGF (Semenza et al., 2016).

Dans des conditions d'hypoxie, le HIF agit comme un facteur angiogénique et coopère avec le TNF- α pour initier l'angiogenèse (Semenza et al., 2016).

I.2.2.b. Facteur de croissance vasculaire endothéliale

En se liant à des récepteurs de facteurs de croissance endothéliaux vasculaires solubles liés à la membrane VEGFR qui sont VEGFR1 et VEGFR2 ou à des corécepteurs, le facteur de croissance vasculaire endothéliale VEGF (VEGF-A, B, C, D et PlGF) module une série de réponses, telles que la prolifération, la migration cellulaires, l'homéostasie métabolique et la tubulogenèse (Yang et al., 2018).

L'activation de VEGFR2 conduit à la phosphorylation de plusieurs signaux en aval, tels que la PI3K (*Phosphoinositide 3-kinase*), p38-MAPK (*Mitogen-Activated Protein Kinase*), ERK 1/2 (*Extracellular signal-Regulated Kinases*) et Akt (*Protein kinase B*), suivie de l'activation des cellules endothéliales (prolifération, migration ou formation de tubes) (Ferrara et al., 2003).

I.2.2.c. Facteur de croissance des fibroblastes

L'activité angiogénique des facteurs de croissance des fibroblastes FGF se produit par la liaison aux récepteurs de surface cellulaire, y compris les FGFR, les intégrines et les

protéoglycanes de sulfate d'héparine (Shoeibi et al., 2018) induisant l'activation de la voie Ras / MAP-kinase (Inampudi et al., 2018).

Le FGF-1, également connu sous le nom de FGF-a, est la protéine à action la plus large de la famille FGF et peut se lier à sept sous-types de récepteurs des facteurs de croissance des fibroblastes FGFR. Il est impliqué dans le processus de formation des vaisseaux sanguins car il stimule la différenciation et la prolifération de tous les types de cellules nécessaires à la création de la paroi vasculaire (Henning et al., 2016).

Bien qu'il ne soit pas aussi puissant que le FGF-1, le FGF-2 également connu sous le nom de FGF-b, est un régulateur pléiotrope clé de la différenciation, de la prolifération, de la migration et de la survie des cellules spécifiques des vaisseaux sanguins (Henning et al., 2016). De plus, l'activité du FGF-2 est partiellement indirecte, car le processus d'angiogenèse est modulé par des effets synergiques avec diverses molécules associées à la matrice extracellulaire, telles que les VEGF et les cytokines et chimiokines inflammatoires (Shoeibi et al., 2018).

I.2.2.d. Facteur de croissance dérivé des plaquettes

Les effets cellulaires sont produits par la liaison spécifique des isoformes dimériques du facteur de croissance dérivé des plaquettes PDGF à deux tyrosine kinases du récepteur du PDGF (PDGFR), PDGFR- α et PDGFR- β , qui forment également des homo- et hétérodimères (Lee et al., 2018). Les récepteurs activés initient la voie Ras / MAP-kinase (Manzat et al., 2017).

Les PDGF sont impliqués dans le développement vasculaire en favorisant la prolifération et la survie des cellules vasculaires murales et sont exprimés à des niveaux indétectables ou très faibles par une variété de cellules comme les monocytes, les macrophages, les lymphocytes, les mastocytes, les cellules du tissu conjonctif, les péricytes, les cellules endothéliales et surtout les cellules tumorales (Medamana et al., 2017).

I.2.2.e. Angiopoïétines et récepteur Tie

L'activité biologique de l'angiopoïétine Ang se produit après la liaison avec la tyrosine kinase, le récepteur de la surface cellulaire Tie2 (*Tyrosine kinase with immunoglobulin and EGF homology domains*), qui est préférentiellement exprimée par les cellules endothéliales et certaines cellules myéloïdes (Rak et al., 2018). Tie2 est un récepteur unique, car il est

phosphorylé dans le système vasculaire, contrairement aux autres récepteurs vasculaires de la tyrosine kinase, qui sont activés sur le site de l'angiogenèse. De plus, la phosphorylation de Tie2 est régulée par une combinaison de ligands et de protéines de surface cellulaire, y compris Ang1, Ang2 et Tie1 (Parikh et al., 2017).

Ang1 est exprimée par les cellules murales péri-endothéliales, telles que les cellules des muscles lisses, les péricytes, les fibroblastes et d'autres cellules stromales et tumorales non vasculaires, servant de principal ligand agoniste de Tie2 (Isidori et al., 2016).

Ang2, produite par l'endothélium stimulé par le VEGF, l'hypoxie et le stress de cisaillement, présente des actions opposées à Ang1, car elle favorise la déstabilisation de la paroi des vaisseaux sanguins par inhibition compétitive de Tie2 et activation de l'intégrine. De plus, Ang2 stimule le détachement du péricyte, la perméabilité, la régression vasculaire et la lymphangiogenèse (Rak et al., 2018).

I.2.2.f. Facteur de croissance des hépatocytes

Le facteur de croissance des hépatocytes HGF est une cytokine pléiotrope qui présente une variété d'effets cellulaires par phosphorylation de la tyrosine de son récepteur c-Met (*Tyrosin-protein kinase Met*) (Muratsu et al., 2017). La liaison du HGF au c-Met favorise différentes voies de signalisation cellulaire impliquées dans la régulation de l'homéostasie tissulaire dans des conditions physiologiques. De plus, l'hypoxie tissulaire active la transcription de c-Met, conduisant par conséquent à une amplification du signal HGF (Kato et al., 2017).

Puisqu'il peut induire une angiogenèse en l'absence d'inflammation vasculaire et de perméabilité accrue et qu'il ne nécessite donc aucun déclencheur préalable pour exercer son action, l'HGF est le facteur le plus angiogénique (Suzuki et al., 2016).

I.2.2.g. Métalloprotéines matricielles

Ce sont des enzymes qui appartiennent à la famille des endopeptidases zinc-dépendantes et sont classées selon la spécificité de leur substrat ou selon leur structure (collagénases, stromélysines, matrilysines, gélatinases et MMP membranaires) (Raza et al., 2000).

Il est bien connu que les métalloprotéinases matricielles MMP sont impliquées dans la régulation de l'angiogenèse ainsi que dans la relation entre le cancer et les processus

d'angiogenèse, de vasculogenèse et de lymphangiogenèse. Les MMP jouent également un rôle dans le développement et la progression du cancer (Tjomsland et al., 2016).

Les effets pro- et anti-angiogéniques des MMP participent à des étapes cruciales comme la capacité à dégrader la matrice extracellulaire ou de cliver plusieurs substrats. Plus précisément, MMP-2 et MMP-9 donnent lieu à la modulation du remodelage dynamique de la matrice extracellulaire, s'activant et se désactivant par des clivages protéolytiques libérant des activités biologiques qui induisent une régulation cellulaire (Schenk et al., 2003).

L'activation des MMP peut être induite par plusieurs facteurs angiogéniques tels que le VEGF, le FGFb, le TGF- α et - β et l'angiogénine. L'activité de MMP-1 favorise l'expression du VEGFR2 et la prolifération des cellules endothéliales en activant le facteur de transcription NF- κ B (*Nuclear Factor-kappa B*) (Mazor et al., 2013).

De même, MMP-7 module la voie du VEGF dans les cellules endothéliales de la veine ombilicale humaine HUVEC (*Human Umbilical Vein Endothelial Cells*), dégradant le VEGFR-1 soluble et favorisant à son tour l'angiogenèse (Ito et al., 2009).

Le TNF- α , l'IL-8 (*Interleukin-8*) et d'autres facteurs ayant une capacité pro-angiogénique connue, stimulent la production de MMP-2, -8 et -9 dans les cellules endothéliales et régulent le processus de l'angiogenèse (Epanchintsev et al., 2015).

I.2.3. Les événements majeurs de l'angiogenèse tumorale

L'angiogenèse tumorale est caractérisée par une expression extrême et chaotique des facteurs angiogéniques, par une structure vasculaire désorganisée, une faible adhérence et une couverture de péricytes et la présence d'un stress hypoxique et de changements métaboliques (Bhat et al., 2013).

Certains phénotypes angiogéniques peuvent être déclenchés par une hypoxie résultant de la distance croissante entre les cellules tumorales en croissance et les capillaires ou de l'inefficacité des nouveaux vaisseaux. L'hypoxie induit l'expression du VEGF et de son récepteur via le HIF-1 α (Bottaro et Liotta 2003). Les cellules tumorales se nourrissent des nouveaux vaisseaux sanguins, produisent du VEGF puis le sécrètent dans les tissus environnants (Figure 1). Lorsque les cellules tumorales rencontrent des cellules endothéliales, elles se lient à des récepteurs sur la surface externe de la cellule endothéliale. La liaison du VEGF à son récepteur active les protéines relais qui transmettent un signal dans le noyau de la

cellule endothéliale. Le signal nucléaire incite un groupe de gènes à produire les molécules nécessaires à la croissance de nouvelles cellules endothéliales (Nishida et al., 2006).

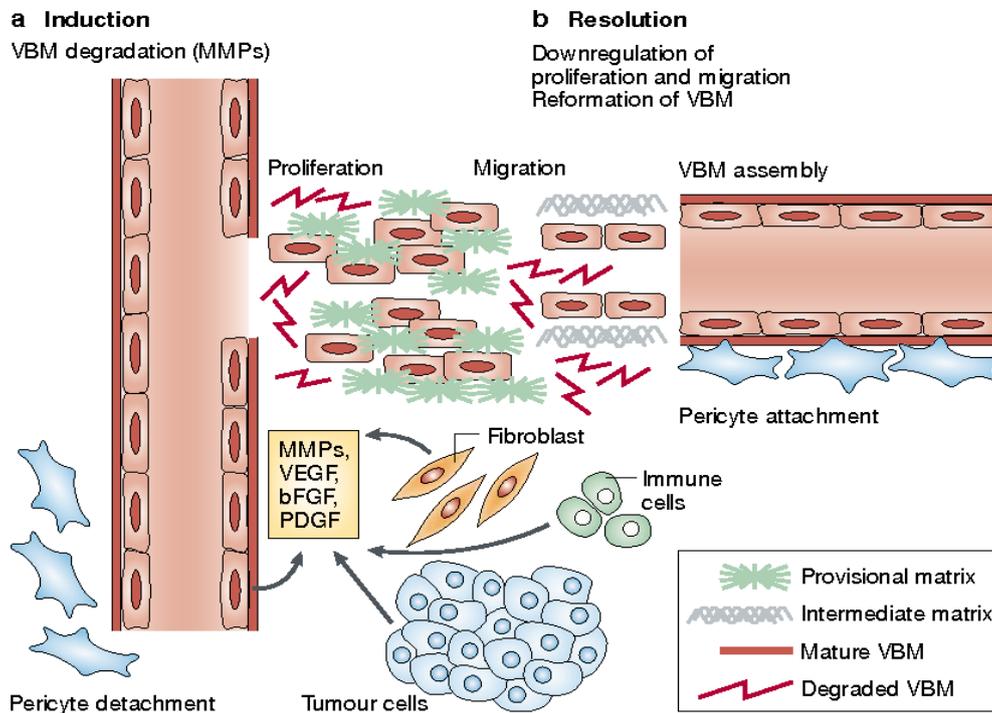


Fig.1 Formation des vaisseaux sanguins au cours de l'angiogenèse (Kalluri, 2003).

L'angiogenèse est associée à la dégradation et à la reformation de la membrane basale vasculaire MBV. a) En réponse aux facteurs de croissance et aux métalloprotéinases matricielles MMP, la MBV subit des changements de structure et de dégradation ce qui favorise la prolifération et la migration des cellules endothéliales vasculaires. Des facteurs de croissance, tels que le facteur de croissance endothélial vasculaire VEGF, le facteur de croissance basique des fibroblastes bFGF et le facteur de croissance dérivé des plaquettes PDGF, sont libérés et sont également produits par les cellules tumorales, les fibroblastes et les cellules immunitaires. b) Cela induit la formation d'un intermédiaire, puis d'une nouvelle MBV mature. Avec les cellules endothéliales vasculaires et les péricytes, elle médie la formation d'un nouveau vaisseau sanguin.

Les cellules endothéliales activées par le VEGF produisent des MMP. Ces dernières décomposent la matrice extracellulaire qui remplit les espaces entre les cellules qui est constituée de protéines et de polysaccharides. La dégradation de cette matrice permet la migration des cellules endothéliales. Les cellules endothéliales commencent à se diviser à mesure qu'elles migrent dans les tissus environnants. Elles s'organisent en tubes creux qui évoluent progressivement vers un réseau mature de vaisseaux sanguins à l'aide des facteurs d'adhésion, comme l'intégrine α ou β (Nelson et al., 2000). Les vaisseaux sanguins nouvellement formés doivent se stabiliser ou mûrir. L'angiopoïétine -1 et -2 et leur récepteur Tie-2 peuvent stabiliser et régir la croissance vasculaire (Toumaire et al., 2004).

Après l'activation des cellules endothéliales par des stimuli angiogéniques, des enzymes protéolytiques sont produites, qui dégradent la matrice extracellulaire périvasculaire et la membrane basale. La dégradation de la membrane basale sous-jacente permet aux cellules endothéliales de proliférer et d'envahir le stroma (qui fournit le sang) du tissu voisin pour former des vaisseaux sanguins qui fuient (germes primaires). La lumination successive des germes primaires conduit à la formation de boucles capillaires (Figure 2), suivie du développement d'une nouvelle membrane basale et de nouveaux capillaires sanguins pour former un tube complet comme une structure à travers laquelle le sang peut circuler (Mahecha et al., 2017).

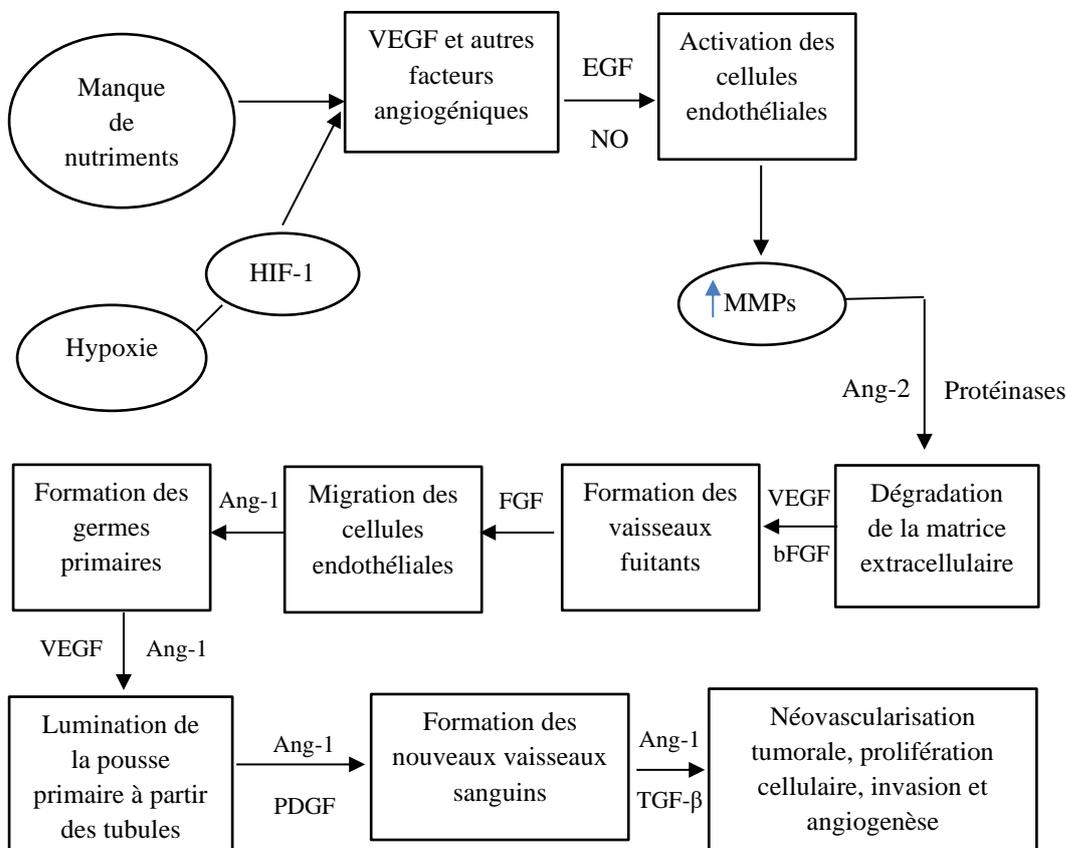


Fig.2 Etapes majeures de l'angiogenèse tumorale (Li et al., 2018). Après activation des cellules endothéliales par des facteurs angiogéniques, des enzymes protéolytiques sont produites, ce qui conduit à la dégradation de la matrice extracellulaire. La dégradation de la membrane basale sous-jacente permet aux cellules endothéliales de proliférer et de migrer vers le tissu environnant pour former de nouveaux vaisseaux. Abréviations : Ang-1, -2, angiopoïétine ; EGF, facteur de croissance épidermique ; FGF, facteur de croissance des fibroblastes ; NO, oxyde nitrique ; PDGF, facteur de croissance dérivé des plaquettes; TGFb, facteur de croissance transformant b, VEGF, facteur de croissance endothélial vasculaire.

Ce système vasculaire anormal nouvellement formé contenant de l'oxygène et de la nutrition joue un rôle central dans la survie des cellules cancéreuses et le développement possible de métastases à distance (Beyer et al., 2017).

I.2.4. Inhibiteurs et régulateurs de l'angiogenèse

Il existe un ensemble de signaux chimiques qui inhibent l'angiogenèse en perturbant la formation des vaisseaux sanguins ou en soutenant l'élimination des vaisseaux existants (Mousa et al., 2017). L'angiostatine, l'endostatine, le PF4 (*Platelet factor 4*), la thrombospondine-1 et 2, l'IL-12 (*Interleukin 12*), la tumstatine, l'ostéopontine, le peptide anti-angiogénique de la métargidine et l'endogline sont des exemples de telles molécules (Mousa et al., 2017, Kareva et al., 2018).

L'angiostatine est l'un des régulateurs du VEGF les plus importants (Tykhomyrov et al., 2019). Elle peut inhiber la prolifération et la migration des cellules endothéliales, la formation de tubes, l'activation et la migration des neutrophiles, la migration des monocytes et des macrophages, le recrutement des leucocytes, l'expression des MMP dans les cellules endothéliales et l'invasion des cellules tumorales. Elle induit l'apoptose des cellules endothéliales et la production des facteurs anti-angiogéniques, tels que la thrombospondine-1. Elle atténue l'expression du VEGF en se liant à l'ATP synthase, les intégrines et l'annexine II ou en empêchant la transition entre les phases G2 et M dans le cycle cellulaire (Kanno et al., 2019).

L'endostatine est un fragment de collagène C-terminal de type XVIII, clivé par l'activité protéolytique de MMP-7 (Tanabe et al., 2018). Il possède un large spectre d'activités anti-angiogéniques sur les cellules endothéliales et le mécanisme le plus courant implique l'inhibition des MMP, plus précisément, MMP-2, MMP-9 et MMP-13 (Poluzzi et al., 2016). En se liant aux intégrines $\alpha 5$ et αv , il inhibe la migration des cellules endothéliales vasculaires en raison du blocage du signal MAPK. De plus, l'endostatine peut également se lier directement au VEGFR2, inhibant ainsi la phosphorylation induite par le VEGF et induisant, par conséquent, une inhibition du récepteur. Les propriétés anti-angiogéniques de l'endostatine peuvent être attribuées à la répression des gènes du cycle cellulaire, tels que la cycline D1 et des gènes antiapoptotiques, conduisant à l'apoptose des cellules endothéliales proliférantes (Poluzzi et al., 2016 ; Tanabe et al., 2018).

La thrombospondine-1 est connue pour son effet inhibiteur de la migration, la prolifération et la survie des cellules endothéliales et la formation de tubes capillaires. C'est le premier facteur anti-angiogénique naturel qui agit en déplaçant le VEGF de son complexe avec le sulfate d'héparane et en se liant davantage au VEGF (Bradshaw et al., 2014).

Le PF4 est un puissant inhibiteur de l'angiogenèse (Olver et al., 2015), présentant ses effets angiostatiques en se liant à différents facteurs de croissance impliqués dans le processus (Klement et al., 2013). PF4 se lie aux récepteurs de FGF2 et aux cellules endothéliales par les intégrines conduisant à des effets sur la migration et la prolifération des cellules endothéliales (Lord et al., 2017).

Les micro-RNA ou mi-RNA sont de petits ARN de 20 à 22 nucléotides non codants qui régulent négativement leurs ARNm cibles en se liant principalement à leurs 3'UTR (Bartel et al., 2018). Ils agissent comme régulateurs critiques de divers processus, y compris les étapes clés du cancer, telles que la croissance tumorale, les métastases, l'angiogenèse et la résistance aux médicaments (Goradel et al., 2019). Ils régulent l'angiogenèse directement, en influençant l'activité des cellules endothéliales ou indirectement, en modulant l'expression des protéines qui favorisent ou inhibent la croissance des vaisseaux comme VEGF, HIF1, VEGF-A, FGF-2 et aussi les MMP (Wang et al., 2018). Ils peuvent être pro- ou anti-métastatiques, régissant la fuite cellulaire comme le miR-214 pro-métastatique et miR-148b anti-métastatique, trouvés respectivement surexprimés et inhibés dans les tumeurs malignes ou les métastases (Cimino et al., 2013).

I.3. Migration et invasion

I.3.1. Migration cellulaire

Pour se propager dans les tissus, les cellules tumorales utilisent des mécanismes de migration similaires à ceux qui se produisent dans les cellules normales lors de processus physiologiques comme la cicatrisation et la migration des cellules immunitaires (Friedl et al., 2000).

Pour migrer, la cellule doit modifier sa forme et sa rigidité pour interagir avec les structures tissulaires environnantes. La matrice extracellulaire forme ainsi une barrière vis-à-vis de la cellule en progression. La migration cellulaire à travers les tissus résulte d'un cycle continu d'étapes interdépendantes (Friedl et al., 2000).

Tout d'abord, la cellule en mouvement se polarise et s'allonge et un pseudopode est ensuite formé. L'allongement des principaux pseudopodes est entraîné par la polymérisation de l'actine et l'assemblage aux filaments (Ridley, 2011). Les protubérances cellulaires en croissance touchent ensuite la matrice extracellulaire adjacente et initient la liaison à travers les molécules d'adhésion, notamment les récepteurs transmembranaires de la famille des intégrines (Hynes et al., 2002). Les intégrines se couplent au cytosquelette d'actine via des protéines adaptatrices, se regroupent, se développent et se stabilisent en quelques minutes pour former un contact focal (Parsons et al., 2010 ; Zaidel-Bar et Geiger, 2010). Les contacts focaux s'adhèrent de manière stable à la matrice extracellulaire ou glissent lentement le long de la matrice extracellulaire lorsque la cellule se déplace (Zamir et al., 2001).

L'assemblage et la migration des contacts focaux peuvent être régulés par différentes intégrines et ce, en fonction du type cellulaire et de la matrice extracellulaire. Ces intégrines comprennent l'intégrine $\alpha 5 \beta 1$ qui se lie à la fibronectine, l'intégrine $\alpha 6 \beta 1$ ou $\alpha 6 \beta 4$ qui se lie à la laminine, l'intégrine $\alpha v \beta 3$ qui se lie à la fibronectine ou à la vitronectine et l'intégrine $\alpha 2 \beta 1$ qui se lie au collagène fibrillaire (Stipp et al., 2010). D'autres récepteurs non intégrines, comme le CD44, le CD26, les récepteurs de la famille des immunoglobulines, interagissent également. L'engagement des intégrines et d'autres récepteurs d'adhésion conduit au recrutement des protéases de surface vers les sites d'attachement qui dégradent les composants de la matrice extracellulaire. La dégradation de la matrice extracellulaire se produit alors que la cellule en progression gagne du volume vers la matrice extracellulaire, laissant derrière des défauts de matrice en forme de tube le long de la piste de migration (Friedl et al., 2003).

Les filaments d'actine s'allongent et s'assemblent localement, par l'action de protéines de réticulation telles que l' α -actinine, la myosine II et autres, avant et pendant le développement des contacts focaux. Les réseaux ramifiés d'actine sont appelés actine corticale, tandis que les faisceaux cytoplasmiques et les câbles allongés de filaments d'actine sont appelés fibres de stress (Burrige et al., 2016).

L'assemblage et la contraction des fibres de stress sont contrôlés par la myosine II et principalement induits par la petite protéine G, la GTPase Rho et son effecteur, la sérine / thréonine kinase associée à Rho appelée ROCK (Kassianidou et al., 2017), alors que le réseau cortical d'actine est régulé par MLCK (*Myosine Light-Chain Kinase*). La contraction de l'actomyosine favorise le raccourcissement de l'axe de la longueur de la cellule et génère une tension de l'intérieur vers les contacts focaux situés sur les bords extérieurs (Kassianidou et

al., 2017). Les MAPK ERK1 et ERK2 peuvent phosphoryler directement MLCK, conduisant à une activité kinase améliorée, à une phosphorylation de MLC et à une association d'actomyosine. Il en résulte une unité motrice actine-myosine entièrement fonctionnelle capable d'induire la contraction et la migration des cellules sur la matrice extracellulaire (Stupack et al., 2000). Après le démontage du contact focal, le corps de la cellule principale et le noyau, glissent lentement vers l'avant.

D'autres molécules d'adhésion cellulaire sont aussi impliquées dans ce processus principalement la N-cadhérine, la E-cadhérine et la β -caténine. Une fonction clé de la N-cadhérine est d'établir la polarité cellulaire en limitant l'activité protrusive au niveau des contacts cellule-cellule (Shih et al., 2012). La E-cadhérine intervient dans l'adhésion cellule-cellule et joue un rôle essentiel dans la formation et le maintien des contacts de jonction entre les cellules. La β -caténine est une protéine intracellulaire associée au cytosquelette d'actine d'une cellule. Les E-cadhérines se lient à la β -caténine pour former un complexe qui peut interagir à la fois avec les cellules voisines pour former des liaisons et avec le cytosquelette de la cellule. Lorsque les cellules se détachent les unes des autres, la β -caténine est libérée dans le cytoplasme et va être dégradée. Dans ce processus, il existe de multiples complexes protéiques impliqués qui interagissent avec la β -caténine et la E-cadhérine comme la protéine Wnt (*Wingless integration site*) (Ramis-Conde et al., 2008). En l'absence de Wnt, la β -caténine cytoplasmique existe dans le complexe de destruction et elle est phosphorylée puis dégradée via le protéasome (Jeong et al., 2018).

I.3.2. Migration tumorale

Le modèle en plusieurs étapes de la migration cellulaire s'applique aux cellules cancéreuses. Mais, contrairement aux processus physiologiques de migration cellulaire, la migration tumorale semble être activée par une dominance des événements pro-migrants en l'absence de signaux d'arrêt. Ce déséquilibre des signaux permet aux cellules cancéreuses de devenir continuellement migratrices et invasives, conduisant à une expansion tumorale à travers les frontières tissulaires, suivie par des métastases (Pandya et al., 2016).

La migration des cellules cancéreuses implique la signalisation des intégrines, la formation de contacts focaux et la contractilité dépendante de l'actomyosine. Les enzymes dégradant la matrice extracellulaire, telles que les MMP et les cathepsines, sont fréquemment surexprimées dans les cellules tumorales et facilitent la migration ainsi que la dissémination et les

métastases (Pandya et al., 2016). Ainsi que la surexpression ou l'activation de Rho, ROCK et MLCK (Pandya et al., 2016), de la voie PI3K et la voie des MAPK (Deng et al., 2020).

L'activation de la voie canonique MAPK est déclenchée par un processus stimulant par les facteurs de croissance tels que l'EGF (Huang et al., 2015). Des études antérieures ont montré que le domaine extracellulaire de la N-cadhérine interagit directement avec le récepteur du FGF pour réguler la voie MAPK-ERK, une voie de signalisation qui est en corrélation avec la production des MMP et ainsi l'invasion cellulaire. De plus, l'expression de la N-cadhérine augmente l'expression et la phosphorylation d'Akt, ce qui favorise la migration cellulaire (Shih et al., 2012).

Lors de la liaison à des ligands spécifiques ou à des composants de la matrice extracellulaire, les dimères d'intégrine activent les voies de signalisation en aval comme la PI3K et les kinases Akt, qui régulent la migration, l'invasion, la prolifération et la survie. Une surexpression d'intégrines spécifiques est remarquée dans les cellules tumorales et les cellules stromales dans le microenvironnement tumoral (Ellert-Miklaszewska et al., 2020).

L'activation anormale de Wnt a été observée dans les cancers humains. Des études publiées montrent que l'hyperactivation de Wnt joue un rôle oncogène dans le cancer (Jardé et al., 2013). Ceci entraîne une accumulation de β -caténine dans le noyau, qui pourrait être couplée au TCF (*T Cells transcription Factor*) ou au LEF (*Lymphoid Enhancer-binding Factor*), activant l'expression des gènes cibles impliqués dans la prolifération et la transmission, tels que c-Myc, c-Jun, EGFR, CD44 et le CD133 (Novellademunt et al., 2015).

I.3.3. Invasion tumorale

L'invasion tumorale fait intervenir principalement deux phénomènes : la dégradation du stroma péri-tumoral et la migration cellulaire. La dégradation de la matrice extracellulaire est assurée par des protéases, notamment par les MMP et le système de l'urokinase uPA (*Urokinase-type Plasminogen Activator*), de son récepteur uPAR et de ses inhibiteurs PAI 1 et 2 (Egeblad et al., 2002).

Les MMP et leurs inhibiteurs TIMP jouent un rôle considérable dans la cascade protéolytique survenant au niveau du front d'invasion de la tumeur. Cette protéolyse permet une activation de la matrice extracellulaire, via la libération de nombreuses cytokines et facteurs de croissance (principalement TGF β et VEGF), qui ont alors un rôle trophique et chimiotactique

pour les cellules tumorales. Des boucles de stimulations paracrines s'établissent de la même façon entre les cellules tumorales et les cellules stromales et immunitaires. Ce stroma activé comporte donc une activité protéolytique élevée, une angiogenèse accrue, une quantité importante de facteurs de croissance, un afflux de cellules inflammatoires et la présence de myofibroblastes. Tous ces facteurs concourent au développement tumoral initial (Finak et al., 2009).

Des études ont révélé que la MMP-2 et la MMP-9 peuvent dégrader le collagène de type IV et sont fréquemment élevées dans les cancers. De plus, un effet coopératif de la MMP-2 et de la MMP-9 a été démontré dans un modèle expérimental *in vivo* établissant le phénotype angiogénique et le caractère invasif des kératinocytes tumorales (Masson et al., 2005).

Le mécanisme par lequel l'activité de la MMP-2 et de la MMP-9 induit une angiogenèse cancéreuse implique le clivage du TGF- β ce qui peut favoriser la croissance et l'invasion tumorales (Yu et al., 2000). Dans le cancer épithélial de l'ovaire, le TGF β et l'EGF agissent comme des inducteurs de la production de MMP-2 et améliorent la mobilité cellulaire (Xu et al., 2010) tandis que dans le cancer du sein, il y a une régulation positive de la MMP-9 (Wang et al., 2011).

Le processus de migration, second élément de l'invasion locale, correspond à une perte de l'adhésion intercellulaire qui s'accompagne de l'acquisition d'un phénotype migratoire caractérisé par la perte de la polarisation basolatérale au profit d'une polarisation de type front de migration/arrière. Cette perte de l'adhésion fait intervenir de très nombreuses molécules membranaires et/ou du cytosquelette. Par exemple, la perte de fonction de la E-cadhérine (par protéolyse, mutation ou modification épigénétique) et est corrélée au potentiel métastatique dans de nombreux cancers, notamment les cancers colorectaux et mammaires (Clark et al., 2000).

I.3.4. Modèles de croissance invasive

Sur la base d'un complexe de certains paramètres génétiques morphologiques et moléculaires, on distingue deux modèles fondamentalement différents de croissance invasive : la migration cellulaire collective et la migration cellulaire individuelle (figure 3) (Spano et al., 2012).

I.3.4.1. Migration collective

Elle est caractérisée par la migration de groupes entiers de cellules interconnectées par des molécules d'adhésion et d'autres jonctions de communication (Cheung et al., 2013). Ce type de migration est principalement caractéristique du développement et de la progression du cancer du sein et de l'endomètre, du cancer de la prostate, du cancer colorectal, du cancer pulmonaire non à petites cellules, du rhabdomyosarcome, du mélanome ainsi que de la plupart des carcinomes épidermoïdes (Yilmaz et al., 2010 ; van Zijl et al., 2011).

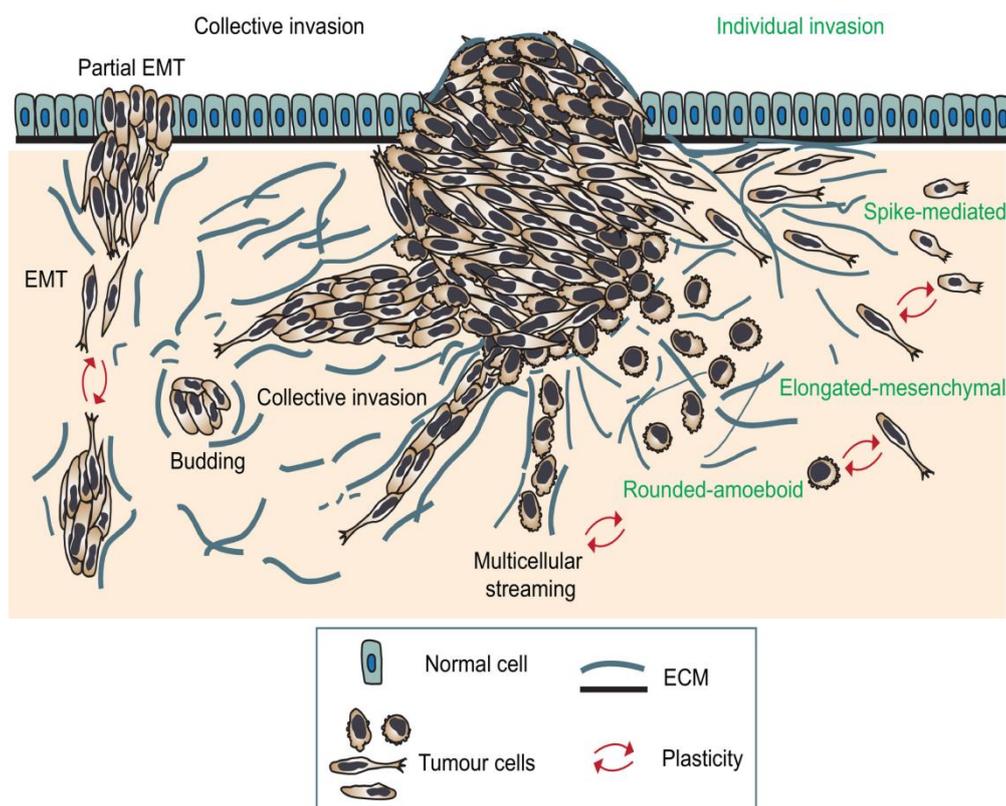


Fig.3 Modèles d'invasion des cellules cancéreuses : migration collective et migration cellulaire individuelle (Pandya et al., 2016). Schéma montrant les principaux modes individuels et collectifs d'invasion tumorale et de plasticité permettant l'interconversion entre les modes. Les cellules qui envahissent individuellement peuvent utiliser des stratégies à médiation amiboïde arrondie et filopodiales basées sur la protrusion et la contractilité. Lorsque les jonctions cellule-cellule sont maintenues, les cellules peuvent se déplacer collectivement sous forme de flux multicellulaires, de bourgeons ou d'amas plus gros (invasion collective). La plasticité migratoire entraîne l'interconversion entre les différents modes.

Dans le cas d'une migration collective, les cellules cancéreuses se détachent de la masse tumorale sous forme de groupes multicellulaires, pénètrent dans les tissus environnants et forment de fines cordes courtes, des amas, des rayures ainsi que des structures avec lumen qui indiquent une grande variété d'éléments structurels impliqués dans l'invasion tumorale (Friedl

et al., 2012 ; Spano et al., 2012). Les cellules tumorales forment des pseudopodes au bord d'attaque, utilisent des intégrines pour former des contacts focaux avec le cytosquelette d'actine et effectuent une dégradation protéolytique de la matrice extracellulaire et de manière extensive impliquent l'appareil contractile actine-myosine dans le processus pour assurer une migration réussie (Yilmaz et al., 2010). Elles sont caractérisées par des différences de polarité dues aux caractéristiques d'expression des récepteurs de surface, tels que les récepteurs de chimiokine CXCR4 et CXCR7 dans les cellules dites leader (Aman et al., 2008).

Les facteurs de croissance et les chimiokines produits par les cellules stromales telles que SDF1 (CXCL12), le facteur de croissance des fibroblastes (FGF) et le facteur de croissance transformant β (TGF- β) et la présence d'un gradient de diffusion, fournissent une induction extracellulaire de la polarisation cellulaire (Aman et al., 2008).

I.3.4.2. Migration individuelle

Se distingue lors de l'analyse morphologique par la détection de cellules tumorales individuelles qui envahissent les tissus environnants indépendamment les unes des autres (Spano et al., 2012). Dans ce type d'invasion tumorale, la migration cellulaire individuelle peut se produire via deux types de mouvement différents : mésenchymateux et amiboïde (Friedl et al., 2012). Il peut y avoir aussi un glissement d'un type de migration à l'autre (du mésenchymateux à l'amiboïde et vice versa). Ces transitions se produisent généralement lors de changements dans l'activité de certaines molécules lorsque les cellules tumorales doivent s'adapter aux particularités du microenvironnement (Pankova et al., 2010).

I.3.4.2.a. Migration des cellules amiboïdes

Le mécanisme amiboïde de croissance invasive est le mode de migration le plus primitif et, en même temps, le plus efficace des cellules tumorales uniques. Dans toutes ses caractéristiques, il est similaire au comportement et au mouvement d'un organisme unicellulaire l'amibe *Dictyostelium discoideum*, des lymphocytes, des leucocytes et des cellules dendritiques (Bloomfield et al., 2010).

Dans ce type de migration amiboïde, les cellules tumorales malignes ont une forme ronde ou elliptique (Figure 4) (Friedl et al., 2004). Les cellules amiboïdes sont caractérisées par une déformabilité rapide, une adaptation de leurs formes aux structures existantes de la matrice extracellulaire environnante et une pénétration à travers elle via des espaces étroits sous une

forme comprimée. Le mouvement et la relocalisation sont effectués par des cycles successifs d'expansion et de contraction à grande vitesse du corps de la cellule avec le développement de saillies en forme de bulles de la membrane cellulaire (Miyazawa et al., 2013). Ces bulles permettent à la cellule d'étudier le microenvironnement pour trouver la voie de mouvement la plus appropriée pour contourner divers obstacles (Pankova et al., 2010). Les changements en développement dans la forme cellulaire sont générés par le cytosquelette cortical d'actine qui est, à son tour, contrôlé par la petite GTPase RhoA et son effecteur, la ROCK kinase (Razidlo et al., 2014).

Ce type de migration prévaut lorsque la matrice environnante est caractérisée par une rigidité relativement faible (matrice molle). Par exemple, la migration amiboïde des cellules tumorales dans les systèmes lymphatique et circulatoire (Chikina et al., 2014).

I.3.4.2.b. Migration des cellules mésenchymateuses

Les mécanismes mésenchymateux de la croissance cellulaire invasive, contrairement au type de migration amiboïde, sont caractérisés par la survenue de processus plus complexes et la nécessité d'impliquer un plus grand nombre de molécules cellulaires dans sa mise en œuvre.

Ce type de migration est typique des kératinocytes lors de la régénération réparatrice, des cellules endothéliales, des cellules musculaires lisses et des fibroblastes. Étant donné que les cellules malignes qui utilisent le type de mouvement mésenchymateux perdent la polarité épithéliale et acquièrent une forme de fuseau allongé, qui ressemble à la forme du fibroblaste (Figure 4), la migration de ce type est également appelée migration de type fibroblaste (Scott et al., 2011).

Une invasion mésenchymateuse a été détectée au cours du développement du mélanome, du fibrosarcome, du glioblastome et d'autres tumeurs malignes (Yamazaki et al., 2009).

Au cours de la migration mésenchymateuse, les cellules tumorales passent par un certain nombre d'étapes séquentielles spécifiques qui constituent un modèle de migration en cinq étapes. Tout d'abord, la formation d'une protrusion sur l'un des pôles cellulaires, un lamellipode ou un filopode produit par des contractions du cytosquelette d'actine sous le contrôle des petites GTPases avec une implication rapide des intégrines de la famille $\beta 1$ suivi de l'apparition d'une adhésion focale avec implication des intégrines $\beta 1$ et $\beta 3$ au niveau du site de contact entre la matrice extracellulaire et la cellule puis l'assemblage des contacts

focaux, qui est basé sur des interactions médiées par l'intégrine et activation des enzymes protéolytiques (MMP, sérine et thréonine protéases, cathepsines) à l'interface cellule-matrice qui conduit à la destruction et au remodelage de la matrice extracellulaire environnante. Vient ensuite la modification de la polarisation du cytosquelette d'actine sous contrôle de la myosine II et l'apparition de contractions du corps cellulaire et le tirage du bord arrière vers le mouvement (Friedl et al., 2013).

I.3.4.2.c. Transition épithéliale-mésenchymateuse

La transition épithéliale-mésenchymateuse EMT (*Epithelial-mesenchymal transition*) est le processus de transdifférenciation par lequel les cellules épithéliales transformées développent la capacité d'envahir, de résister au stress et de se disséminer (Hanahan et al., 2011). C'est un phénomène qui fait référence à la transition des cellules épithéliales différenciées vers des cellules mésenchymateuses (Lee et al., 2014).

Les cellules épithéliales sont immobiles et étroitement liées les unes aux autres et à la matrice extracellulaire voisine (Fouad et al., 2017). La matrice extracellulaire régit les modifications biochimiques réversibles qui permettent à une cellule épithéliale spécifique d'atteindre un phénotype mésenchymateux et confère une plasticité épithélio-mésenchymateuse sur les cellules épithéliales, ce qui est crucial pour la progression du cancer et des métastases (Ye et al., 2015).

Ce processus est accompagné d'altérations de la morphologie cellulaire, de l'adhésion cellule-cellule, de l'activité des voies de signalisation cellulaire et de la matrice extracellulaire. Par conséquent, les cellules tumorales sont capables d'invasion dans l'environnement environnant et éventuellement dans des sites distants par le sang et la lymphe (Lamouille et al., 2013).

L'initiation du processus d'EMT entraîne la perte d'adhérences cellule-cellule, l'activation des facteurs de transcription, l'altérations de l'expression de protéines spécifiques de surface cellulaire, la réorganisation et l'expression des protéines du cytosquelette et la production d'enzymes dégradant la matrice extracellulaire (Thiery et al., 2002).

Au cours de l'EMT, les événements majeurs suivants se produisent: les cellules épithéliales malignes perdent leur polarité apicale-basale en raison de la perturbation des jonctions intercellulaires serrées et de la perte de molécules d'adhésion cellulaire (telles que la E-cadhérine et les intégrines), le cytosquelette d'actine cellulaire est changé et soumis à un

remodelage avec la formation de fibres de stress qui sont collectées dans certaines parties cellulaires près de la membrane cellulaire, où des saillies cellulaires spécifiques commencent par la suite à se former; la dégradation de la membrane basale sous-jacente de l'épithélium se produit, ce qui se traduit par le fait que les cellules tumorales dépourvues de contacts intercellulaires deviennent capables de croissance invasive et de pénétration dans la matrice stromale environnante et commencent une migration active (Micalizzi et al., 2010 ; Kim et al., 2014).

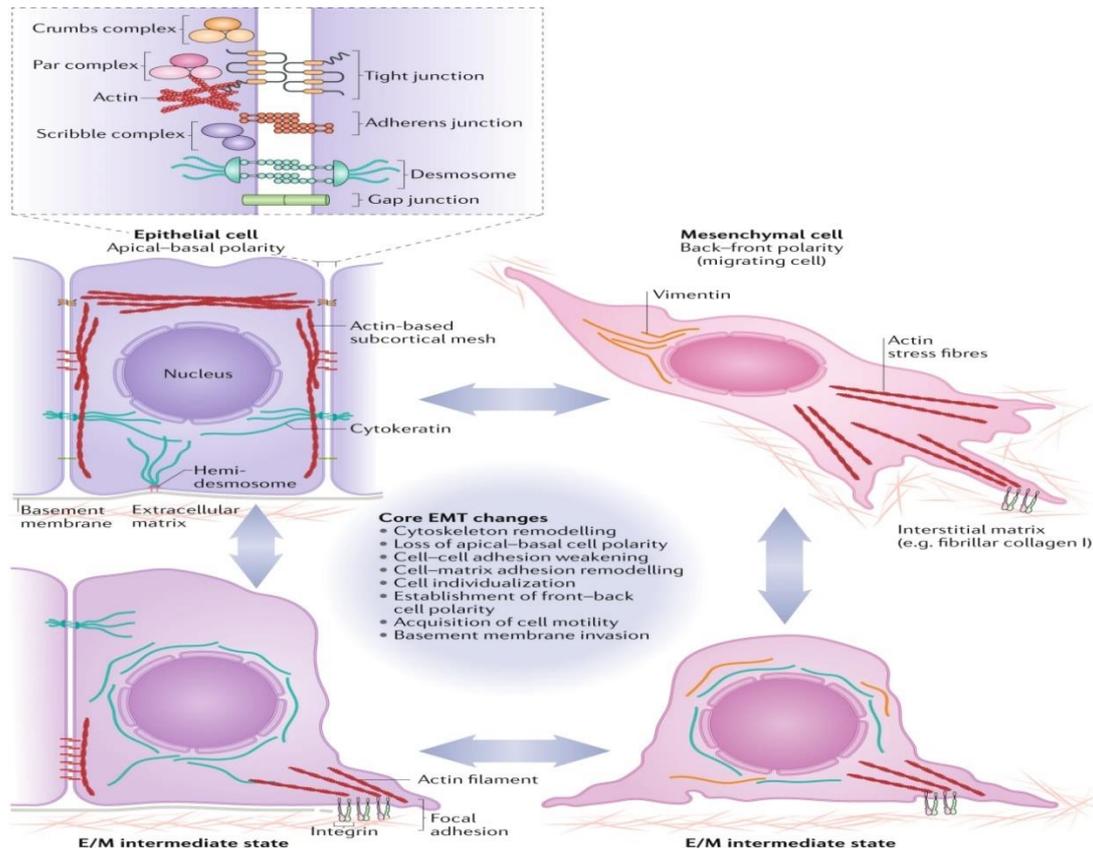


Fig.4 Transition épithéliale mésenchymateuse (Yang et al., 2020). Diverses caractéristiques cellulaires associées à un état cellulaire épithélial ou mésenchymateux se retrouvent dans une gamme de combinaisons et à différents degrés dans des cellules dans différents contextes de développement. Les cellules épithéliales sont connectées les unes aux autres via une variété de jonctions cellulaires épithéliales, y compris des jonctions adhérentes, des desmosomes, des jonctions lacunaires et des jonctions serrées. Les jonctions adhérentes sont connectées aux faisceaux corticaux d'actine, tandis que les desmosomes sont liés aux filaments intermédiaires de cytokératine. Les jonctions serrées sont localisées aux points de contact apical-latéraux afin d'aider à maintenir la polarité épithéliale. La polarité apicale-basale guide la bonne organisation des jonctions serrées, des jonctions adhérentes et des desmosomes dans les cellules épithéliales. Les cellules épithéliales sont attachées à la membrane basale sous-jacente via des hémidesmosomes, qui contiennent l'intégrine pour permettre la liaison à la membrane basale et sont également liées aux cytokératines à l'intérieur de la cellule. En revanche,

les cellules mésenchymateuses ne contiennent pas de jonctions épithéliales fonctionnelles et présentent une polarité arrière-avant dans leurs fibres de stress d'actine. Les cellules mésenchymateuses contiennent des filaments intermédiaires à base de vimentine et utilisent des adhérences focales contenant des intégrines pour se fixer à la matrice extracellulaire. La perte ou le gain accumulé des caractéristiques épithéliales / mésenchymateuses (E / M) pousse une cellule vers différents états intermédiaires (en bas à gauche et à droite) de manière fluide et réversible, entre un épithélial complet (gauche) et un mésenchymateux complet (droite). EMT : transition épithéliale-mésenchymateuse.

I.3.5. Métastases

Le développement de tumeurs secondaires dans une partie du corps éloignée du cancer primitif d'origine est appelé métastases. L'invasion des tissus voisins et l'ensemencement sur des sites distants pour former des métastases est une caractéristique centrale de la malignité cancéreuse. Elles constituent la principale cause de décès pour > 90 % des patients atteints de cancer (Hanahan et al., 2011).

Le développement de métastases oblige les cellules cancéreuses à quitter leur site principal, à circuler dans la circulation sanguine, à supporter la pression dans les vaisseaux sanguins, à s'acclimater à un nouvel environnement cellulaire dans un site secondaire et à échapper au combat mortel avec les cellules immunitaires (Massague et al., 2016 ; Maitra et al., 2019).

Après invasion cellulaire tumorale, certaines cellules tumorales pénètrent dans les vaisseaux sanguins, entrant ainsi dans la circulation (intravasation). A partir de ce moment, ces cellules tumorales s'éloignent du site primaire et circulent dans la circulation sanguine où elles rencontreraient une résistance du système immunitaire et les contraintes mécaniques du flux sanguin. Certaines cellules tumorales finiront par survivre et adopteront un processus pour quitter la circulation sanguine, connu sous le nom d'extravasation (une inversion virtuelle du processus d'intravasation). Une fois que les cellules tumorales se sont échappées de la circulation, elles devront survivre et enfin développer une tumeur secondaire à un autre site. Ce processus complexe nécessite l'intégration de multiples facteurs et événements, tels que l'invasion, l'angiogenèse et l'interaction entre les cellules tumorales et le microenvironnement local à un site / organe distant (Maitra et al., 2019).

I.3.6. Inhibiteurs pharmacologiques de l'angiogenèse et de l'invasion

L'inhibition de l'angiogenèse et de l'invasion constitue une stratégie importante dans le traitement du cancer (Lii et al., 2016). Les agents anti-angiogéniques ou inhibiteurs

angiogéniques sont une classe de médicaments relativement nouvelle visant à perturber la vascularisation tumorale (McCullough et al., 2016).

Le VEGF-A étant surexprimé dans les tumeurs et associé à l'angiogenèse tumorale, à l'invasion et aux métastases. Il représente la principale cible des médicaments anti-angiogéniques dans le traitement du cancer (Kikuchi et al., 2019). Parmi ces médicaments actuellement disponibles, le bevacizumab, le sunitinib, le pazopanib, l'endostar, le régorafénib, l'axitinib, le sorafénib, le ranibizumab et l'aflibercept sont les plus utilisés dans le traitement de divers types de cancer (Kikuchi et al., 2019).

Le bevacizumab est un anticorps monoclonal qui cible toutes les isoformes du VEGF-A afin de prévenir les processus angiogéniques dans les tumeurs. C'est le premier médicament anti-angiogénique approuvé pour une application clinique, et il a prouvé une efficacité accrue dans plusieurs types de cancers comme le cancer colorectal et le glioblastome (Riccione et al., 2017).

Le sunitinib est un inhibiteur multiple de la tyrosine kinase à petites molécules qui cible le VEGFR, le PDGFR, le récepteur du facteur des cellules souches, le récepteur du facteur 1 stimulant les colonies et le récepteur du facteur neurotrophique (Schoon et al., 2019). L'inhibition parallèle de ces récepteurs réduit la vascularisation tumorale, entraînant l'apoptose des cellules cancéreuses (Reddy et al., 2015). Approuvé par la FDA (*Food and Drug Administration*) en 2006, il est utilisé dans le traitement du carcinome rénal et des tumeurs stromales gastro-intestinales (Duloherly et al., 2016).

La blébbistatine est un dérivé de 1-phényl-2-pyrrolidinone capable d'inhiber l'activité de la myosine II non musculaire. Il a été démontré qu'il inhibe le caractère invasif de l'adénocarcinome pancréatique envahissant par le mésenchyme, des cellules de carcinome du côlon humain BE et des cellules de carcinome du sein humain MDA-MB-231 (Wilkinson et al., 2005), Cellules cancéreuses du sein 4T1 (Kim et al., 2011), Cellules cancéreuses du sein MCF7 / 6 (Derycke et al., 2011), Cellules de sarcome aviaire de rat A337 / 311RP et PR9692 et cellules de glioblastome D54 (Seifert et al., 2014)

Le Y-27632 a été le premier inhibiteur sélectif publié de ROCK (Uehata et al., 1997). Il a été démontré qu'il diminuait l'activité invasive des cellules MM1 d'hépatome de rat et leur dissémination dans la cavité péritonéale.

II. Propolis : composition et activités biologiques

II.1. Introduction

Les abeilles existent depuis 125 millions d'années et leur succès dans l'évolution leur a permis de devenir une espèce pérenne pouvant exploiter pratiquement tous les habitats de la planète. Ce succès est dû en grande partie aux produits spécifiques que les abeilles fabriquent : miel, cire d'abeille, venin, pollen, gelée royale et propolis (Bankova et al., 2005).

La propolis est un produit de consommation courante qui est largement utilisé en médecine alternative qui a récemment acquis un intérêt à l'échelle mondiale (Kasiotis et al., 2017). La propolis est utilisée dans de nombreux produits finis brevetés provenant de différents pays asiatiques dont le Japon (32 %), la Corée (21 %), la Chine (18 %) et également la Russie (18 %) (Boisard et al., 2014).

II.2. Définition

La propolis est un produit naturel appartenant à la grande famille des produits apicoles. Le terme propolis est un terme complexe provenant de deux mots grecs anciens, *pro* « à l'entrée de » et *polis* « ville », ainsi en apiculture sa signification fait référence à l'hébergement de la ruche (Kasiotis et al., 2017). Les abeilles utilisent les propriétés mécaniques de la propolis pour défendre la ruche contre les envahisseurs et pour réduire le flux d'air dans la ruche afin de retenir la chaleur (Messaoudi et al., 2019).

La propolis est un produit chimiquement complexe fabriqué par les abeilles à partir des exsudats résineux des bourgeons, des pousses et pétioles des feuilles de différentes plantes présentes autour de la ruche, mélangés avec les sécrétions salivaires produites à partir des glandes hypo-pharyngées des abeilles ouvrières (Figure 5). Dans la ruche, la propolis joue un rôle structurel multifonctionnel de construction, maintenance et défense (Zheng et al., 2017).

À des températures élevées, la propolis est douce, souple et très collante ; cependant, lorsqu'elle est refroidie, et en particulier lorsqu'elle est congelée ou presque au point de congélation, elle devient dure et cassante (Sforcin et al., 2016).

Depuis l'antiquité, l'humanité a toujours utilisé la propolis dans différents domaines, principalement la 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., 2017). Des scientifiques tels que Dioscorides,

Galen, Aristote et Pline ont été les premiers à décrire ses propriétés (Dobrowolski et al., 1991). Les premiers égyptiens utilisaient la propolis pour préserver leurs cadavres de la décomposition et pour guérir les blessures, car ils connaissaient les propriétés putréfactives de la propolis (Martinotti et al., 2015).



Fig.5 Collecte et fabrication de la propolis par les ouvrières butineuses (Simone-Finstrom et Spivak, 2010).

La propolis a été reconnue comme un agent antibactérien entre le 17^{ème} et le 20^{ème} siècle en Europe. En Angleterre, la propolis a été reconnue comme un meilleur médicament pour le traitement des plaies au 17^{ème} siècle. De même, en Chine, la propolis a été reconnue comme médicament anticancéreux et anti-infectieux (Chan et al., 2013). Les médecins l'ont aussi utilisé efficacement pour le traitement des blessures pendant la guerre des Boers ainsi que pendant la seconde guerre mondiale (Sforcin et al., 2007).

II.3. Composition et origines de la propolis

L'hétérogénéité chimique de la propolis est facilement compréhensible car il s'agit d'un mélange complexe de composés dérivés de diverses plantes et transformés par les enzymes salivaires des abeilles. Par conséquent, la composition de la propolis dépend des plantes, des saisons et des espèces d'abeilles. Cette diversité chimique pose une question cruciale de standardisation, même si les abeilles par elles-mêmes, ne modifient pas trop sa composition chimique (Bankova et al., 2000).

La composition de la propolis dépend principalement des diverses sources botaniques en particulier les arbres utilisés par les abeilles ; généralement des peupliers dans les zones tempérées, *Betula* dans le nord, *Daléchampie* dans les régions équatoriales, *Clusia* au Venezuela et *Xanthorrhoea* en Australie (Burdock, 1998). En conséquence, les activités biologiques de la propolis récoltée à différents moments et dans différentes zones phytogéographiques varient considérablement (Anjum et al., 2019).

L'analyse quantitative de la propolis est très difficile à établir en raison de la grande variété des propolis existantes. Cependant, sa composition brute peut être comme suit :

- 50 % de résines et de baumes.
- 25 à 35 % de cire.
- 10 % des huiles essentielles.
- 5 % de pollen.
- 5 % de matières diverses organiques et minérales (Przybyłek et al., 2019).

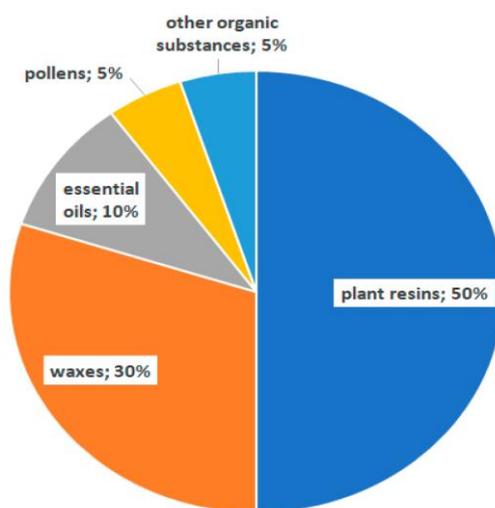


Fig.6 Composition chimique de la propolis (Przybyłek et al., 2019).

Le nombre des constituants de la propolis est passé à plus de 500 en 2012 et augmente chaque année à mesure que de nouveaux composants sont découverts dans la propolis de différentes régions et origines végétales (Huang et al., 2014). Leur nombre a augmenté d'au moins 305 jusqu'en 2018 (Šturm et Poklar Ulrih et al., 2020). Cependant, chaque échantillon de propolis contient environ 80 à 100 constituants différents (Kuropatnicki et al., 2013) dont plusieurs polyphénols (flavonoïdes, acides phénoliques et leurs esters, ...), des terpènes (tels que l'anéthol, l'eugénol et le géraniol) (Xu et al., 2009 ; Toreti et al., 2013), des acides

aliphatiques (comme l'acide lactique, l'acide hydroxyacétique, l'acide malique), des esters (comme le méthyl palmitate, le cinnamyl-trans-4-coumarate, l'éthyle palmitate), des hydrocarbures aliphatiques (tels que l'éicosane, le tricosane, le pentacosane), des acides aminés (comme l'alanine, l'arginine, l'asparagine, l'acide aspartique, la cystéine), des minéraux (comme Na, Mg, Cu, Ca, Zn, Fe, K) et de nombreuses vitamines (dont la vitamine A et les vitamines du groupe B) et même des enzymes (comme la β -glycosidase) (Soltani et al., 2020).

En raison de la variabilité des sources végétales, la composition chimique de la propolis est très variable au sein des régions géographiques distinctes.

Par exemple, les échantillons de propolis prélevés dans les régions tempérées sont riches en flavonoïdes pinocembrine, chrysin, acide férulique, acide cinnamique, acide caféique et en diterpènes, tandis que la propolis des régions tropicales est riche en dérivés prénylés des benzophénones, en acide *p*-coumarique, en lignanes (Touzani et al., 2019).

La propolis méditerranéenne est caractérisée par la forte concentration de flavonoïdes (pinocembrine, pinobanksine, quercétine, chrysin, galangine), acides phénoliques comme l'acide chicorique et esters comme les esters caféiques. Elle contient aussi quelques acides aromatiques et acides diterpéniques et se trouve dans de nombreuses régions comme la Grèce (Popova et al., 2010 ; Celemlı et al., 2013), la Suisse (Bankova et al., 2002), Malte (Popova et al., 2011), la Turquie (Duran et al., 2011 ; Silici et al., 2007) et l'Algérie (Piccinelli et al., 2013). La propolis algérienne est dérivée principalement des deux espèces *Populus spp* et *Citrus spp* et est composée surtout de pinocembrine, d'acide chicorique et de caféicidés et de leurs esters, de la galangine (Boutabet et al., 2011), des flavonols comme la chrysin, des acides aromatiques et de quelques acides diterpéniques (Piccinelli et al., 2013).

En Grèce, la propolis est caractérisée par sa richesse en flavonoïdes (Popova et al., 2010). Les *Populus spp* et les *Eucalyptus* sont les principales sources de propolis turque. Sa composition n'est pas différente de celle de l'Algérie et de la Grèce avec la présence de l'acide caféique et ses esters, la pinobanksine, la pinocembrine, les flavonols et quelques acides diterpéniques et acides aromatiques (Duran et al., 2011).

De nombreuses études sur 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 (Popova et al., 2013).

La propolis des régions tropicales comme le Brésil est composée essentiellement de phénylpropanoïdes prénylés et d'acides caféoyl quiniques (Bankova et al., 2000).

Au Brésil, Park et al. (Park et al., 2002) ont identifié et classé 13 types différents de propolis à la base de leurs caractéristiques physicochimiques. La propolis verte et rouge sont les types les plus courants, extraites de *Baccharis spp.*, *Dalbergia ecastaphyllum*, *Betula verrucosa*, *Betulapendula* et *Betula pubescens*, et sont composés de phénylpropanoïdes prénylés, d'acides phénoliques, d'acides *p*-coumariques, de kaempféride, d'isosakuranetine, de formononétine, d'isoliquiritigénine, de biochanine A et d'apigénine et d'acides diterpéniques (Bankova et al., 2005).

La propolis du Pacifique très répandue en Taiwan, à Okinawa au Japon et en Indonésie est originaire surtout des espèces du type *Macaranga anarius* et est riche en C-Prénylflavanones.

II.4. Activités biologiques de la propolis et de ses constituants bioactifs

La propolis a été utilisée par l'homme sur le plan médical depuis des millénaires. Depuis une cinquantaine d'années, la littérature scientifique a rapporté et confirmé un bon nombre d'activités biologiques de la propolis. Malgré des différences de composition entre les propolis, un certain nombre de propriétés pharmacologiques sont consensus (Cardinault et al., 2012).

La propolis est connue pour présenter de précieuses activités thérapeutiques et biologiques. Celles-ci incluent les propriétés, antimicrobiennes, antifongiques, antioxydantes, anti-inflammatoires, antitumorales, ... (Zabaiou et al., 2017).

Les polyphénols constituent une grande partie de la fraction résineuse de la propolis et sont en fait son principal composant bioactif. Ils sont responsables en grande partie de ses activités antioxydantes, antibactériennes, antivirales, antifongiques, antitumorales et anti-inflammatoires (Abbasi et al., 2018).

II.4.1. Activité antibactérienne, antifongique et antiprotozoaire

Plusieurs études ont été réalisées pour évaluer la propriété antibactérienne contre un grand groupe de bactéries gram positif et gram négatif (Kujumgiev et al., 1999). L'activité antibactérienne de la propolis doit être envisagée à deux niveaux. Premièrement, elle est liée à l'action directe sur le micro-organisme et l'autre à la stimulation du système immunitaire entraînant l'activation des défenses naturelles de l'organisme (Sforcin et al., 2011). La propolis à forte teneur en polyphénols et en flavonoïdes présente une forte activité antibactérienne (Boudra et al., 2020).

L'étude des mécanismes d'action de la propolis a permis de montrer qu'elle agit sur la perméabilité de la membrane cellulaire des bactéries, la perturbation du potentiel membranaire et la production d'ATP (*Adenosine triphosphate*) ainsi que la diminution de la mobilité bactérienne. De plus, la propolis agit comme un agent bactéricide, en arrêtant la division des cellules bactériennes, détruisant la paroi cellulaire et le cytoplasme bactérien et arrêtant la synthèse des protéines (Machado et al., 2017).

Shabbir et al. (Shabbir et al., 2016) ont montré une forte action de la propolis contre les bactéries anaérobies appartenant aux espèces de *Clostridium*, *Bacteroides*, *Porphyromonas*, *Prevotella*, *Fusobacterium*, *Actinomyces* et *Propioni bacterium*. Elle agit également sur les bactéries anaérobies du genre *Fusobacterium* et sur les bactéries du genre *Actinomyces*, *Bacteroides*, *Clostridium*, *Peptococcus*, *Peptostreptococcus* et *Propionibacterium* (Kędzia et al., 1988) et sur *Bacillus cereus*, *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli* et *Pseudomonas aeruginosa* (Nedji et al., 2014).

Elle a une capacité d'inhiber la formation de biofilm et à réduire le biofilm préformé de huit souches bactériennes, y compris des souches de référence de *Staphylococcus aureus* (*S. aureus* ATCC29213 et *S. aureus* ATCC33862), trois *Staphylococcus aureus* résistants à la méthicilline (M10-1, M18-3 et M20-1), *Enterococcus faecalis* ATCC19433, *Micrococcus luteus* NRRL-B1013 et *Yersinia enterocolitica* RSKK1501 (Daikh et al., 2017).

De nombreux composés présents dans la propolis peuvent être responsables de cette activité antibactérienne comme la pinocembrine, l'apigénine, l'acide *p*-coumarique, l'artepilline C et l'acide 3-phényl-4-dihydrocinnamylocinnamique (Marcucci et al., 2001 ; Czyzewska et al., 2015).

La propolis exerce une activité fongicide contre les levures appartenant au genre *Candida*, mais aussi contre les champignons de type *Aspergillus* et *Mirosporium*. Une étude *in vitro* a montré un effet synergique de la propolis pour lutter contre quelques souches mycosiques

d'Amérique du Sud en stimulant l'activité fongicide des macrophages (Cardinault et al., 2012). Elle inhibe l'action des champignons aflatoxigènes en réduisant le pourcentage de germination des conidies dans les isolats d'*Aspergillus flavus* (Ghaly et al., 1998).

Ota et al. (Ota et al., 2001) ont montré que la propolis brésilienne exerce une activité fongicide contre *Candida albicans*, *Candida tropicalis*, *Candida krusei* et *Candida guilliermondii* isolés à partir de la salive. Boisard et al. (Boisard et al., 2015) ont étudié l'activité antifongique d'un mélange d'échantillons de propolis française sur des pathogènes humains (*Candida albicans*, *Candida glabrata* et *Aspergillus fumigatus*). Ils ont montré que l'activité antifongique vis-à-vis de *Candida albicans* et *Candida glabrata* était corrélée avec des teneurs élevées en flavonoïdes de ces échantillons. Elle peut aussi inhiber les isolats de levures obtenus à partir d'exsudats vaginaux de patientes atteintes de candidose vulvo-vaginale (Dota et al., 2011).

La pinocembrine, composé organique appartenant à la famille des flavones, est l'un des principaux constituants de la propolis responsables de l'activité antifongique (Peng et al., 2012).

La propolis a aussi un effet anti-protozoaire. Différentes études ont montré que la propolis agit sur de nombreux protozoaires responsables de maladies chez l'homme et d'autres animaux tels que la giardiase la maladie de Chagas, la leishmaniose, la trichomonase et la toxoplasmose (Aghel et al., 2014). Comme celle provenant du Nord-Est de la Lybie montrant une composition typique de propolis méditerranéenne ayant un effet inhibiteur contre *Trypanosoma brucei*. Elle a également été étudiée contre des macrophages infectés par *Leishmania donovani*, montrant que son activité était plus élevée pour supprimer l'infection des macrophages péritonéaux murins que celle des macrophages de la moelle osseuse (Siheri et al., 2014).

II.4.2. Activité antioxydante

Plusieurs études *in vitro* ont montré le pouvoir antioxydant puissant de la propolis. L'activité antioxydante de la propolis correspond à 70 % de celle de la vitamine C (Jean, 2015).

La propolis des régions de Bornes (Nord-Est) et Fundão (Centre) du Portugal protègent fortement la membrane érythrocytaire de l'hémolyse en inhibant l'hémolyse oxydative et la peroxydation lipidique induites par le 2,2'-Azobis(2-amidinopropane) dihydrochloride dans les érythrocytes humaines (Valente et al., 2011). L'extrait méthanolique de la propolis jaune du Brésil montre également une activité antioxydante très élevée, évaluée par le test de DPPH

et les tests de β -carotène et de l'acide linoléique (Righi et al., 2011). Aussi intéressant, l'extrait éthanolique de la propolis jaune montre une diminution de la production NO et du MDA chez des rats *Wistar* mâles et une amélioration des niveaux d'enzymes antioxydantes superoxyde dismutase et catalase (daSilveira et al., 2016).

Darendelioglu et al. (Darendelioglu et al., 2016) ont révélé que la propolis turque et grâce à ses composants phénoliques, a la capacité de minimiser les dommages à l'ADN en inhibant les effets pro-oxydants de H_2O_2 (*Hydrogen peroxide*) sur les fibroblastes en culture. Lahouel et al. (Lahouel et al., 2010) ont montré que l'extrait de propolis collectée dans la wilaya de Jijel (Nord-Est de l'Algérie) réduit le stress oxydant induit par l'administration de la doxorubicine *in vivo* chez le rat *Wistar*. Les auteurs ont suggéré que cet effet pourrait être dû à la fraction polyphénolique de la propolis. L'étude de l'activité antioxydante des extraits éthanoliques de la propolis de différentes localités de l'Ouest algérien ont montré que la quantité des composés phénoliques, et par conséquent, l'activité anti-radicalaire évaluée par le test de DPPH (*2,2-diphenyl-1-picrylhydrazyl*) dépendent de la localisation géographique et la flore locale de chaque région d'étude (Debab et al., 2016).

Le CAPE (*Phenyl Ester Caffeic Acid*), le kaempférol, les acides cinnamiques : caféique, *p*-coumarique et férulique (Kurek-Górecka et al., 2014) sont parmi les composés phénoliques responsables de cette activité. Ils peuvent agir avec divers mécanismes d'action tels l'inhibition de la production des ROS (*Reactive Oxygen Species*), la chélation des ions des métaux impliqués dans la production des ROS, le piégeage des ROS et l'inhibition de la peroxydation lipidique (Martinotti et Ranzato, 2015).

II.4.3. Activité immunomodulatrice et anti-inflammatoire

La propolis possède une action immunomodulatrice *in vitro* et *in vivo* sur l'ensemble des cellules immunitaires impliquées dans la réponse immunitaire innée ou acquise (Orsatti et al., 2010). Elle stimule le pouvoir de présentation des antigènes et l'activité lytique des macrophages et des NK (*Natural Killers*) contre les cellules tumorales. Elle augmente la production des cytokines pro-inflammatoires TNF- α , IL-6 (*Interleukin-6*) et IL-8 (*Interleukin-8*), renforce la coopération entre les lymphocytes CD4 et CD8, stimule la production d'anticorps par les plasmocytes (Sforcin et al., 2007) et régule l'expression des récepteurs TLR 2 (*Toll-like receptor 2*) et TLR 4 (*Toll-like receptor 4*) impliqués dans la réponse immunitaire innée et la production d'interleukine IL-1 β (*Interleukin-1 beta*) chez les souris BALB/C (Orsatti et al., 2010).

Elle exerce également une activité antiallergique. La prise de propolis réduit les éternuements et les irritations dans le cas de rhinite allergique à travers une inhibition de la libération de l'histamine (Shinmei et al., 2009). Elle réduit le nombre et de la sévérité des crises nocturnes et améliore les fonctions respiratoires chez des patients souffrants d'asthme (khayyal et al., 2003).

L'effet anti-inflammatoire de la propolis est dose dépendant et proche de celui de l'aspirine. Les polyphénols comme l'acide caféique, la quercétine, la naringénine et le CAPE (Mirzoeva et Calder, 1996), l'apigénine, l'acide férulique et la galangine (Krol et al., 1996), le néovestitol (Bueno-Silva et al., 2017) sont de puissants anti-inflammatoires de la propolis qui agissent en inhibant la synthèse de NO et des prostaglandines pro-inflammatoires et en supprimant la production de cytokines pro-inflammatoires par les monocytes/macrophages. Ainsi que l'inhibition de l'activation de certaines molécules du système immunitaire comme IL-6 et l'inhibition de certaines enzymes impliquées dans la voie métabolique de l'inflammation (cyclo-oxygénase, lipo-oxygénase, myéloperoxidase, NADPH-oxydase et ornithine décarboxylase) (Khayyal et al., 1993).

Une méta-analyse a montré que la supplémentation en propolis réduit significativement les taux de la CRP (*C reactive protein*), du TNF- α et de l'IL-6 (Shang et al., 2020).

II.4.4. Activité anti-tumorale

L'induction de l'apoptose, l'arrêt du cycle cellulaire, l'inhibition des MMP, l'effet sur l'angiogénèse et la prévention des métastases et des invasions sont parmi les mécanismes d'action de la propolis sur les cellules tumorales (Sforcin et Bankova, 2011 ; Watanabe et al., 2011 ; Zabaïou et al., 2017).

Plusieurs chercheurs ont étudié la propriété antitumorale de la propolis *in vivo* principalement sur les souris ou les rats (Sforcin et al., 2002). Son action cytotoxique *in vitro* a également été étudiée et ceci sur de nombreuses lignées cellulaires tumorales (Watanabe et al., 2011). L'extrait éthanolique de propolis turque exerce un puissant effet cytotoxique contre cinq lignées cellulaires différentes, celles du carcinome hépatocellulaire HepG2, de l'adénocarcinome du côlon WiDr, du cancer du col de l'utérus HeLa, de l'adénocarcinome mammaire MCF-7 et de la prostate PC3 (Turan et al., 2015).

La propolis algérienne collectée dans la wilaya de Jijel (Nord-Est d'Algérie) inhibe la prolifération des cellules LNCaP du cancer de la prostate en induisant l'apoptose et en

bloquant le cycle cellulaire en phase G0/G1 et surtout grâce à son effet anti-androgène en agissant comme antagoniste potentiel du récepteur AR (Zabaiou et al., 2019).

Kunimasa et al. (Kunimasa et al., 2011) ont montré que l'extrait éthanolique de la propolis brésilienne possède un effet anti-angiogénique. Cet extrait réduit le nombre de vaisseaux sanguins nouvellement formés et inhibe la prolifération des cellules endothéliales de la veine ombilicale humaine par induction de l'apoptose et inactivation de la voie de signalisation des MAPK ERK 1/2.

La propolis collectée dans la province de Phayao en Thaïlande inhibe la prolifération des cellules épithéliales basales alvéolaires humaines A549 et les cellules du cancer du col de l'utérus humain HeLa (Khacha ananda et al., 2013). Celle de l'Indonésie exerce un effet cytotoxique évalué par le test MTT (*3-(4,5-dimethylthiazol-2-yl)-2,5-diphenyltetrazolium bromide*) sur deux lignées cellulaires humaines du cancer ; les cellules HeLa et les cellules MCF-7 du cancer du sein (Diva et al., 2019).

In vivo, le traitement des souris KO (*Knock-out*) A4gnt et des souris C57BL/6J par l'extrait éthanolique brut de la propolis des philippines pendant 30 jours consécutifs induit une régression significative des lésions macroscopiques et histologiques des tumeurs pyloriques gastriques correspondant au niveau moléculaire à une régulation transcriptionnelle des composants du cycle cellulaire ; une augmentation de l'expression de p21 couplée à une réduction considérable du nombre des cellules en phase S marquées par le BrdU (*Bromodeoxyuridine*) (Desamero et al., 2019).

La propolis est riche en composés présentant un potentiel antitumoral qui sont impliqués dans son activité antiproliférative, tels que la chryisine, la galangine et le cardanol, l'ester phénylique de l'acide caféique, l'artepilline C, la quercétine, le resvératrol, la galangine et la génistéine. Ces composés ciblent diverses voies génétiques et biochimiques de progression du cancer comme l'inhibition de la prolifération cellulaire ou l'activation de l'apoptose (Zhang et al., 2009 ; Watanabe et al., 2011).

Par exemple, l'acide chicorique, identifié dans la propolis algérienne a montré une puissante activité inhibitrice de la MMP-3 (Segueni et al., 2011). La galangine est un flavonol connu pour induire l'apoptose des cellules du mélanome via l'activation de la p38-MAPK et pour inhiber la croissance tumorale et les métastases *in vivo* dans un modèle de mélanome chez la

souris (Zhang et al., 2013). La galangine réduit également le nombre des cellules du mélanome *in vitro* et induit l'autophagie et l'apoptose (Benguedouar et al., 2016).

En plus de ces activités, la propolis possède également des activités hépatoprotectrices, cardioprotectrices, antihypertensives, antiulcéreuses, hypoglycémiques et hypolipidémiques (Touzani et al., 2019). Néanmoins, la propolis n'est toujours pas considérée comme un médicament conventionnel officiel en raison d'un manque de standardisation de sa composition à cause de la variabilité de ses composants chimiques et par conséquent, de son activité biologique (Silva-Carvalho et al., 2015).

III. Effet de la propolis et de ses composés bioactifs, les polyphénols, contre l'angiogenèse, la migration et l'invasion tumorale

III.1. Introduction

Les tumeurs sont composées de cellules cancéreuses et de stroma constitué de fibroblastes, macrophages, mastocytes, endothélium vasculaire et lymphoïde, pérycites, cellules pour la réponse immunitaire, nerfs et protéines de la matrice extracellulaire. Le comportement biologique des tumeurs dépend du contexte dans lequel les cellules cancéreuses existent (Hansen et al., 2016). Dans le cancer, l'angiogenèse est le mécanisme qui permet la création de nouveaux vaisseaux sanguins à partir des vaisseaux existants pour alimenter la croissance cancéreuse. Le développement et la progression de la tumeur et de ses métastases sont le résultat d'une réponse vasculaire efficace (Yadav et al., 2015). Le début de ce processus est connu sous le nom de commutateur angiogénique, par lequel les tumeurs acquièrent la capacité de se développer et de se disséminer au-delà de leur site primaire (Hoff et Machado, 2012) et qui peuvent être activées par l'hypoxie, l'hypoglycémie, le stress mécanique et l'inflammation. L'invasion du cancer est un processus hétérogène et adaptatif impliquant des changements dans la morphologie cellulaire et la génération de la polarité cellulaire, entraînant une translocation du corps cellulaire. Les cellules cancéreuses présentent une capacité exceptionnelle à s'adapter à différentes conditions environnementales en s'engageant dans différentes stratégies de migration. Les cellules cancéreuses peuvent migrer soit individuellement en l'absence de jonctions cellule-cellule, soit collectivement lors de la rétention d'adhérences cellule-cellule (Clark et Vignjevic, 2015).

L'angiogenèse est aujourd'hui un axe majeur de recherche (Clark et Vignjevic, 2015). Un certain nombre de mécanismes de base de l'angiogenèse et plusieurs cibles d'intervention thérapeutique ont été identifiés. Les principaux acteurs de la formation des vaisseaux sanguins, tels que le FGF, le VEGF ont été caractérisés (Bikfalvi et Bicknell, 2002).

Le traitement du cancer doit être complété par des médicaments qui inhibent la capacité des cellules cancéreuses à envahir la matrice extracellulaire et à établir des tumeurs secondaires. Étant donné que les mécanismes déterminant la prolifération clonale, la migration cellulaire et l'invasion sont distincts, il est évident que les efforts de découverte de médicaments devraient être dichotomisés en stratégies antiprolifératives et celles dirigées vers des mécanismes liés à la mobilité, à la migration et / ou à l'invasion et aux métastases (Sleeman et al., 2010).

De nombreux composés naturels ont montré un ciblage sélectif des cellules cancéreuses avec une toxicité minimale pour les tissus sains normaux (Sun et al., 2018). Au cours des 30 dernières années, les chercheurs ont démontré que les composés naturels sont une source viable de médicaments anticancéreux. Même aujourd'hui, les composés naturels continuent d'être l'une des principales sources de développement de médicaments (Cragg et al., 2013 ; Sun et al., 2018).

Il est connu que de nombreux produits apicoles, tels que la gelée royale, le miel, le pollen, le venin d'abeille et la propolis, présentent une activité antitumorale et chimio-préventive et peuvent être utilisés comme des stratégies alternatives pour le traitement du cancer (Badolato et al., 2017).

III.2. Effet de la propolis contre l'angiogenèse, la migration et l'invasion tumorale

La propolis, un produit résineux naturel de l'abeille, est utilisée depuis l'antiquité comme remède traditionnel pour le traitement de diverses maladies et ces dernières années, son potentiel anticancéreux a été démontré (Patel et al., 2016). Beaucoup de ses mécanismes d'action ne sont pas encore bien connus et posent un grand défi pour la communauté scientifique (Anjum et al., 2019).

Plusieurs études *in vitro* ont précédemment démontré les effets cytotoxiques des extraits de propolis ainsi que de ses composés spécifiques isolés, sur des lignées cellulaires dérivées de différents types de cancer tels que le sein (Jung et al., 2010), le côlon, le col de l'utérus et le poumon (Li et al., 2010). Il a été montré que la propolis peut perturber les voies de signalisation oncogéniques, inhiber la croissance et la prolifération cellulaires, inhiber l'angiogenèse, induire l'apoptose ainsi que beaucoup d'autres effets (Tsuchiya et al., 2013).

La propolis présente de puissantes propriétés anti-métastatiques et anti-angiogéniques à travers sa capacité d'inhiber l'activité de la MMP-2 et la MMP-9. Ceci a été attribué à la régulation négative des facteurs de croissance comme l'EGF (*Epidermal Growth Factor*), la kinase ERK 1/2, le NF- κ B (*Nuclear factor-kappa B*) et la voie de signalisation Akt (Kuo et al., 2013 ; Hwu et al., 2014).

L'étude des effets de nombreux inhibiteurs de l'angiogenèse a révélé que l'un des principaux mécanismes anti-angiogéniques de ces médicaments est l'induction de l'apoptose dans les cellules endothéliales (Folkman et al., 2003). La propolis pourrait nettement déclencher

l'apoptose en modifiant l'expression des protéines pro- et anti-apoptotiques et inhibe les voies de signalisation des récepteurs à activité tyrosine kinase principalement les MAPK (Yu et al., 2017). Elle induit l'apoptose dans les cellules endothéliales et inhibe la formation des tubes (Ohta et al., 2008).

L'extrait éthanolique de la propolis brésilienne agit sur la signalisation ERK 1/2 en inhibant l'activation de ERK 1/2. Cette inhibition est en grande partie responsable des effets anti-angiogéniques, de l'inhibition de la formation des tubes et de l'induction de l'apoptose dans les cellules endothéliales (Kunimasa et al., 2011).

L'étude de la cytotoxicité de l'extrait éthanolique de la propolis rouge brésilienne sur les lignées cellulaires du cancer humain de la vessie 5637 évaluée par le test MTT a montré qu'il possède un fort pouvoir cytotoxique avec une IC_{50} de 95 $\mu\text{g} / \text{ml}$ après 24 h de traitement. La migration cellulaire étudiée par le test de scratch a été significativement inhibée à des doses faibles de 25 et 50 $\mu\text{g} / \text{ml}$. Les analyses par cytométrie en flux ont montré que cette cytotoxicité est due principalement à l'induction de l'apoptose par une surexpression de Bax (*Bcl-2 associated X-protein*), de p53, de l'AIF (*Apoptosis Inducing Factor*) et de l'expression des gènes des enzymes antioxydantes et à la diminution de l'expression de Bcl-2 (*B-cell lymphoma 2*) (Beghini et al., 2014). Alors que l'extrait aqueux de la propolis verte brésilienne inhibe l'angiogénèse dans le cancer de la vessie chez les rats *Wistar* induit par le N-butyl(-4-hydroxybutyl) nitrosamine, en réduisant la densité microvasculaire (Dornelas et al., 2012).

Les extraits de la propolis verte brésilienne contenant de l'artépilline C et du CAPE réduisent aussi significativement le nombre de nouveaux vaisseaux formés et l'expression des MMP et la production du VEGF à partir de cellules endothéliales (Keshavarz et al., 2009).

L'effet de l'extrait éthanolique de la propolis turque a été évalué sur les cellules du cancer du sein MCF-7. Les résultats ont montré que cet extrait présente une toxicité sélective contre les cellules MCF-7 par rapport aux fibroblastes normaux. Cet extrait induit l'apoptose en augmentant les niveaux des protéines pro-apoptotiques Bax, p21, p53, p53-Ser46 et p53-Ser15, en diminuant le potentiel membranaire mitochondrial et en modifiant les niveaux d'expression des mi-ARN anti-angiogéniques miR-34, miR-15a, et miR-16-5p et des miARN pro-angiogéniques miR-21 (Misir et al., 2020).

L'extrait éthanolique de la propolis brune brésilienne peut moduler à la fois la prolifération et l'apoptose des cellules endothéliales HUVEC de manière concentration-dépendante. Des

concentrations élevées de l'extrait éthanolique de cette propolis (25 et 50 µg / ml) induisent l'apoptose en augmentant le niveau de p53 après 24 heures de traitement tout en réduisant le potentiel de la membrane mitochondriale et la production des ROS et de l'intégrine β4 (Xuan et al., 2011).

Dans un essai de formation de tube *in vitro*, les cellules endothéliales de la veine ombilicale humaine HUVEC et les fibroblastes ont été incubées pendant 14 jours avec du VEGF et diverses concentrations de l'extrait éthanolique de la propolis rouge chinoise et son constituant CAPE. La propolis rouge chinoise et le CAPE ont considérablement inhibé la formation des tubes *in vitro* induite par le VEGF. Ils inhibent à la fois la prolifération et la migration des HUVEC induites par le VEGF (Izuta et al., 2009).

Daleprane et al. (Daleprane et al., 2013) ont montré que l'effet anti-angiogénique de la propolis rouge brésilien est assuré par la diminution de l'expression de la protéine HIF-1α (*Hypoxia Inducible Factor*) dans les cellules endothéliales en conditions d'hypoxie. De plus, une diminution de l'expression du gène VEGF a été observée, ce qui a entraîné une diminution de la migration et la germination des cellules endothéliales.

Les propriétés antiangiogéniques d'un extrait éthanolique de la propolis chilienne ont été évaluées à travers l'étude de la migration, la formation de structures de type capillaire des cellules endothéliales et la germination des anneaux aortiques des rats. Les miARN et l'expression de l'ARNm du VEGFA ont été étudiés par qPCR. La phosphorylation de ERK 1/2 et la stabilisation de HIF1α ont été évaluées par western blot. Les résultats montraient que l'extrait éthanolique de la propolis chilienne inhibe *in vitro* la migration, la formation des tubes de type capillaire et la germination dans les essais *in vitro*, en inhibant significativement l'activation de HIF1α et ERK 1/2 et l'expression de l'ARNm du VEGFA et des miARN d'une manière concentration-dépendante (Cuevas et al., 2015).

Saavedra et ses collaborateurs (Saavedra et al., 2016) ont montré que l'extrait éthanolique de la propolis chilienne inhibe l'expression du gène de la MMP-9 évalué par RT-qPCR, d'une manière concentration-dépendante. De même, un effet inhibiteur de l'activité protéolytique évalué par zymographie a été également observé.

III.3. Effet des composés bioactifs de la propolis

Les composés phénoliques et les terpènes constituent les molécules bioactives de la propolis. Les terpènes se trouvent principalement dans la propolis des zones tempérées mais ils sont peu ou rares dans les autres propolis (Huang et al., 2014 ; Aminimoghadamfarouj et Nematollahi, 2017). Les polyphénols sont les composés bioactifs les plus importants de la propolis en terme de quantité et d'activité biologique (Gardana et al., 2007 ; Šturm et Poklar Ulrih, 2020) et sont présents pratiquement dans tous les types de propolis (Bankova, 2005 ; Huang et al., 2014). Jusqu'à 2018, 548 composés phénoliques ont été identifiés dans la propolis (Šturm et Poklar Ulrih, 2020) présentés principalement par les flavonoïdes et les acides phénoliques (Veloz et al., 2015).

Les principaux polyphénols de la propolis sont la pinocembrine, le CAPE, la chryisine, la galangine, le kaempférol, la naringénine, la pinobanksine, la quercétine, l'acacétine, l'apigénine et la myricétine (Barrientos et al., 2013 ; Castro et al., 2014).

Bien qu'ils s'agissent de l'un des plus anciens schémas de traitement pour un large éventail de pathologies, leurs rôles sont aujourd'hui réinventés à l'aide d'instruments de dernière génération capables de fournir des données moléculaires concernant leurs effets thérapeutiques (Gulei et al., 2018). Un avantage constant de ces composés réside dans leur profil d'innocuité, leurs effets secondaires limités, leur biodisponibilité et leur rentabilité (Budisan et al., 2017). De plus, un nombre émergent d'études se concentre sur les options d'administration qui permettront la concentration du composé actif au niveau de la tumeur, en concomitance avec une efficacité thérapeutique accrue, une diminution de la dispersion de la dose et une limitation des effets secondaires (Obeid et al., 2017).

Initialement associées à des propriétés antioxydantes et à la capacité de prévenir la formation de radicaux libres, les études actuelles révèlent une action protectrice plus complexe aux niveaux cellulaire et moléculaire, avec une application importante dans la prévention ou le traitement des maladies (Cojocneanu et al., 2015).

Plusieurs études *in vitro* ou *in vivo* ont documenté le potentiel antiprolifératif / anticancéreux des composés phénoliques en bloquant les étapes clés de la carcinogenèse (Mocanu et al., 2015). Ils inhibent l'activation des oncogènes (Guthrie et al., 2017), modulent les voies de signalisation (Kello et al., 2017 ; Pandey et al., 2017), inhibent les cellules souches

cancéreuses (Dandawate et al., 2016), induisent l'apoptose (Khan et al., 2016 ; Curti et al., 2017) et induisent l'arrêt du cycle cellulaire (Coccia et al., 2016 ; Zielinska et al., 2017).

Ils peuvent également inhiber l'adhésion cellulaire, la migration et la prolifération cellulaire (Panche et al., 2016 ; Yarana et al., 2017) et moduler l'angiogenèse en agissant sur le VEGF, le FGFb (*basic Fibroblast Growth Factor*) ou la voie de signalisation du facteur HIF-1 α (Cerezo et al., 2015 ; Park et al., 2015 ; Shanmugam et al., 2017), sur l'activité des MMP (Sarkar et al., 2016) ou la prolifération et la migration des cellules endothéliales (Oak et al., 2005 ; Liu et al., 2008).

La chryisine (5,7 dihydroxyflavone) (Figure 9), est un composé de la propolis appartenant à la famille des flavones (Xu et al., 2017). Elle exerce une variété d'activités biochimiques et pharmacologiques (khoo et al., 2010). Elle peut induire l'arrêt du cycle cellulaire et l'apoptose de nombreuses lignées cellulaires cancéreuses humaines (Tang et al., 2016). La chryisine exerce un effet antimétastatique sur les cellules métastatiques du cancer du sein triple négatif TNBC via l'inhibition de la MMP-10, de la transition épithéliale mésenchymateuse et de la voie de signalisation PI3K / Akt (Yang et al., 2014).

La chryisine est un puissant agent anti-apoptotique sur de nombreuses lignées cellulaires agissant par l'activation des caspases, l'inhibition des protéines anti-apoptotiques, telles que les IAP (*Inhibitors of Apoptosis*), l'inhibition de la kinase Akt, de la kinase I κ B et du NF- κ B (Premratanachai et al., 2014 ; Kasala et al., 2015).

Les effets de la chryisine ont été testés sur l'expression de la MMP-9 dans les cellules cancéreuses gastriques et les mécanismes sous-jacents ont été étudiés. L'expression et l'activité de la MMP-9 a été évaluée via RT-qPCR, zymographie et western blot dans les cellules AGS du cancer gastrique humain. Les résultats ont montré que la chryisine inhibe l'expression de la MMP-9 induite par le PMA (*Phorbol-12-Myristate13-Acetate*) d'une manière concentration-dépendante. En utilisant des oligodésoxyribonucléotides leurres AP-1, les chercheurs ont confirmé que l'AP-1 était le facteur transcriptionnel crucial de l'expression de la MMP-9. La chryisine bloque AP-1 via l'inhibition de la phosphorylation de c-Jun et c-Fos en bloquant les voies JNK 1/2 et ERK 1/2. En outre, les cellules AGS prétraitées avec du PMA ont montré un pouvoir invasif nettement amélioré, qui a été partiellement inhibé par la chryisine. Ceci suggère que la chryisine peut exercer au moins une partie de son effet anticancéreux en contrôlant l'expression de MMP-9 par l'inhibition de l'activité AP-1 via un

blocage des voies de signalisation JNK 1/2 et ERK 1/2 dans les cellules AGS du cancer gastrique (Xia et al., 2015).

La chryisine inhibe la prolifération, la migration et l'invasion des cellules du glioblastome T98, U251 et U87 de manière concentration et temps dépendante. Elle inhibe la voie de signalisation Nrf2 (*Nuclear factor (erythroid-derived 2)-like 2*) en diminuant la translocation de Nrf2 dans le noyau et en supprimant l'expression de ses gènes cibles HO-1 (*Hemeoxygenase-1*) et NAD(P)H quinone oxydoréductase-1. En outre, la chryisine diminue l'expression de la kinase ERK 1/2, mais n'affecte pas de manière significative les niveaux d'expression de p-JNK et p-P38. La chryisine inhibe également la croissance tumorale dans les xénogreffes des cellules U87 (Wang et al., 2018).

Chen et al. (Chen et al., 2019) ont étudié les effets de la chryisine sur la migration cellulaire et l'invasion des cellules du mélanome humain A375.S2 *in vitro*. Les résultats ont indiqué que la chryisine inhibait la mobilité cellulaire aux concentrations de 10 et 15 μM après 24 et 48 heures de traitement. Elle inhibait l'accumulation protéique de Grb2, de SOS-1, de PKC, de p-Akt (Thr308), de p65 NF- κB et de p50 NF- κB étudiée par western blot après 24 et 48 heures de traitement et diminuait aussi l'accumulation protéique de Ras, de PI3K, de p-cJun après 48 h de traitement. De plus, la chryisine (5-15 μM) diminue l'expression de l'uPA, de la N-cadhérine et de la MMP-1 après 24 et 48 heures de traitement et la MMP-2 étudiée par zymographie et le VEGF après 48 heures de traitement aux concentrations comprises entre 10 et 15 μM et 5 et 15 μM respectivement (Figure 7).

Zhong et al. (Zhong et al., 2020) ont étudié les effets anticancéreux de la chryisine contre les cellules cancéreuses gastriques à la fois *in vitro* et *in vivo* et les données ont montré que la chryisine possède des capacités anti-tumorales significatives, notamment une apoptose cellulaire accrue, un arrêt du cycle cellulaire et une diminution de la migration et de l'invasion cellulaire.

Ils ont utilisé la RT-qPCR et l'analyse par western blot pour étudier l'expression de TET1 (*Ten Eleven Translocation1*), protéine impliquée dans la méthylation de l'ADN capable d'hydroxyler la 5-méthylcytosine en 5-hydroxyméthylcytosine dans les cellules du cancer gastrique *in vitro* après traitement avec la chryisine. Des analyses par cytométrie en flux, de cicatrisation des plaies et d'invasion sur Matrigel ont été effectuées pour étudier le cycle cellulaire, l'apoptose, la migration et l'invasion des cellules. Un modèle de xénogreffe a été développé pour étudier l'expression de TET1 sur le développement tumoral *in vivo*. Les

résultats ont indiqué que le traitement avec la chrysin favorisait de manière significative l'expression de TET1 dans les cellules gastriques. La chrysin pourrait aussi induire sensiblement l'apoptose et inhiber la migration et l'invasion cellulaires. Les résultats ont indiqué que la surexpression de TET1 favorisait nettement l'apoptose cellulaire et inhibait la migration et l'invasion cellulaires.

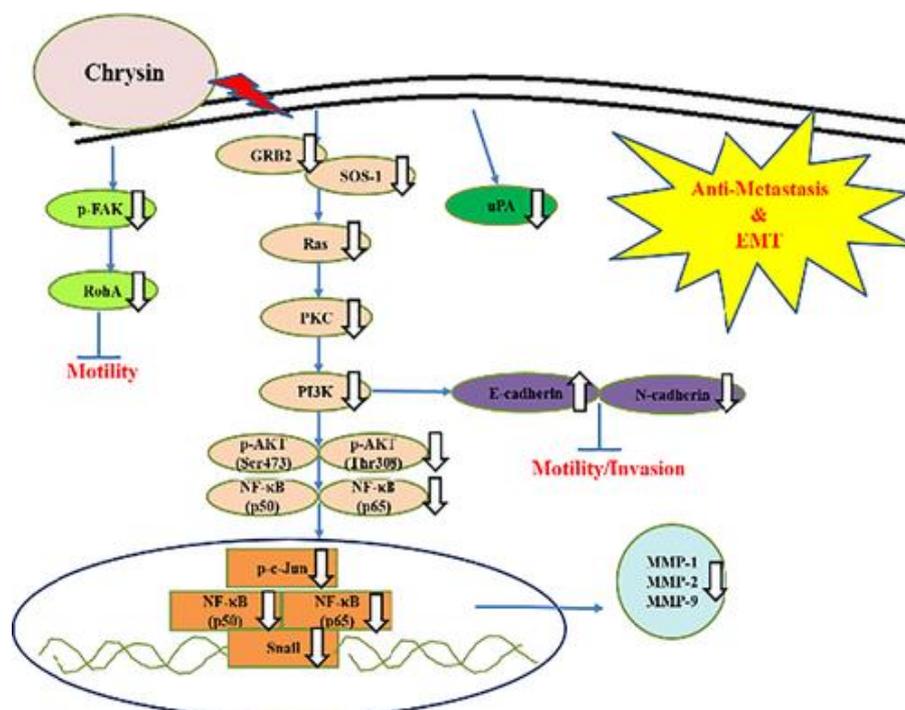


Fig.7 Voies de signalisation impliquées dans la migration et l'invasion cellulaires probablement inhibées par la chrysin dans les cellules A375.S2 *in vitro* (Chen et al., 2019). La chrysin inhibe la voie des MAPK empêchant ainsi la translocation nucléaire du facteur NF-κB et l'activation des MMP. Elle diminue l'expression de la N-cadhérine et augmente l'expression de la E-cadhérine et empêche la migration tumorale. Elle inhibe la Rho A GTPase et par conséquent la mobilité cellulaire.

La chrysin inhibe efficacement *in vitro* la résistance à l'anoikis, forme spécifique d'apoptose due à un défaut d'interaction entre la cellule et la matrice extracellulaire lorsque les intégrines de la cellule ne sont plus liées à des protéines de cette matrice, à partir de 5 μ M, la migration cellulaire et l'invasion à partir de 10 μ M et la capacité de formation de tubes des cellules de mélanome A375 à partir de 20 μ M. Elle interfère avec la transition épithélio-mésenchymateuse via la régulation de la signalisation FOXM1 / β -caténine. Moins de tumeurs secondaires se forment dans les poumons chez les souris ayant un mélanome et traitées à la chrysin. L'expression de FOXM1 a également diminué par le traitement avec la chrysin chez ces souris (Yufei et al., 2020).

La pinocembrine (5,7-dihydroxyflavanone) (Figure 9) est un flavonoïde insoluble dans l'eau présent dans la propolis qui est extrait sous forme de composé pur et qu'on peut aussi obtenir par synthèse (Medić et al., 2011). Dans les études pharmacologiques, elle a montré une variété de propriétés qui pourraient être prometteuses pour le traitement de maladies telles que le cancer (Rasul et al., 2013). Il est intéressant de noter qu'après administration orale, ce composé est bien métabolisé et absorbé (Sayre et al., 2013).

Chen et al. (Chen et al., 2014) ont examiné l'effet de la pinocembrine sur la migration et l'invasion des cellules humaines du rétinoblastome Y-79. Les résultats ont montré que la migration et l'invasion cellulaire des cellules Y-79 induites par le TGF- β 1 étaient significativement diminuées en présence de la pinocembrine par rapport au traitement par le TGF- β 1 uniquement (Figure 8). En effet, la pinocembrine inhibe la transition épithéliale-mésenchymateuse induite par le TGF- β 1 et les métastases des cellules du rétinoblastome Y-79 humaines en inactivant la voie de signalisation α v β 3 intégrine / FAK / p38 α . Les auteurs ont évalué l'effet de la pinocembrine sur les marqueurs de la transition épithéliale-mésenchymateuse. Les résultats suggèrent que l'inhibition de l'adhésion cancéreuse induite par le TGF- β 1, la migration et l'invasion des cellules Y-79 hautement métastatiques par la pinocembrine peuvent se produire via l'activation du récepteur de l'intégrine α v β 3. Les résultats montraient que la pinocembrine inhibe de manière significative l'expression induite par le TGF- β 1 de l'intégrine α v β 3 dans les cellules Y-79. Une zymographie à la gélatine a été réalisée pour examiner les activités de la MMP-2 et de la MMP-9 en utilisant un milieu conditionné qui a été collecté et mesuré après stimulation par le TGF- β 1 avec ou sans traitement à la pinocembrine. Les résultats montraient que la pinocembrine inhibe les activités de la MMP-2 et de la MMP-9 stimulées par TGF- β 1 d'une manière concentration-dépendante.

La pinocembrine inhibe également la prolifération et la migration tumorale et favorise l'apoptose des cellules cancéreuses de l'ovaire SKOV3 en diminuant l'expression des ARNm de la N-cadhérine (Gao et al., 2019).

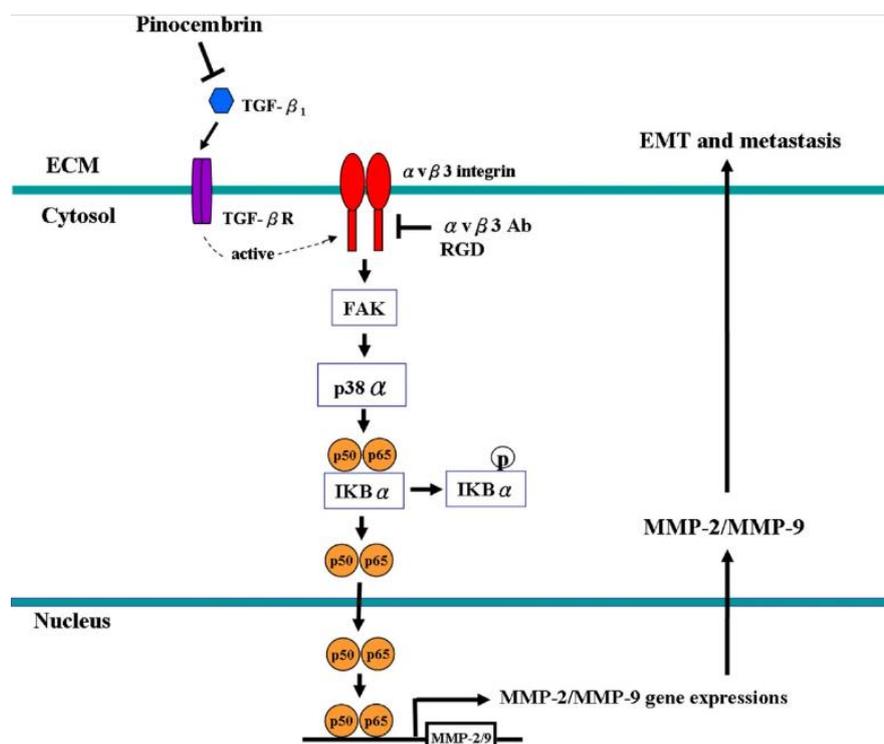


Fig.8 Mécanismes proposés par lesquels la pinocembrine supprime la transition épithéliale-mésenchymateuse induite par TGF-β1 et les métastases dans les cellules Y-79 humaines (Chen et al., 2014). La pinocembrine inhibe le TGF-β1 et agit via le récepteur de l'intégrine αvβ3 pour activer p38α, conduisant à la phosphorylation de IκBα, à l'activation de NF-κB (p50 et p65) et sa translocation nucléaire, à la liaison de NF-κB puis l'initiation de l'expression des gènes MMP-2 et MMP-9 et contribution à l'inhibition de l'EMT cellulaire et des métastases.

Le CAPE (2-phényléthyl (2E) -3-(3,4-dihydroxyphényl) acrylate) (Figure 9) est également appelé cafféate de phényléthyle ou cafféate de phénéthyle (Kumazawa et al., 2010) est un composé phénolique de la propolis connu pour ses effets anti-inflammatoires, antioxydants et anticancéreux montrés sur différentes lignées cellulaires cancéreuses (Rzepecka-Stojko et al., 2015).

Le CAPE inhibe la prolifération des lignées cellulaires du cancer du sein humain MCF-7 et MDA-231, à la fois *in vitro* et *in vivo* de manière concentration dépendante sans avoir un grand effet sur les cellules mammaires normales. Il induit l'arrêt du cycle cellulaire, l'apoptose et réduit l'expression des facteurs de croissance et de transcription comme le NF-κB. Il diminue l'expression du gène mdr-1, considéré comme responsable de la résistance des cellules cancéreuses à la chimiothérapie et inhibe d'une manière concentration dépendante la production du VEGF par les cellules MDA-231 et la formation de tubes de type capillaire par

les cellules endothéliales, ce qui implique des effets inhibiteurs de l'angiogenèse (Wu et al., 2011).

Tolba et al. (Tolba et al., 2013) ont rapporté que le CAPE inhibe l'invasion des cellules cancéreuses du cancer de la prostate PC-3, DU-145 et LNCaP ainsi que les métastases à travers l'inhibition de la voie de signalisation Wnt non canonique impliquée dans les mécanismes d'adhésion et de migration cellulaire.

Le CAPE inhibe la prolifération et diminue l'angiogenèse des cellules cancéreuses NCI-N87 du cancer gastrique. La cytotoxicité du CAPE a été mesurée par le test MTT. Le comportement des cellules sur les surfaces revêtues de laminine et de collagène I en réponse à l'effet angiogénique de ces molécules de matrice a été étudié. Les auteurs ont aussi examiné les altérations protéiques de ces molécules de matrice par immunohistochimie et mesuré les niveaux de VEGF, de la MMP-9, de l'endostatine et TSP-1 (*Trombospondine-1*) en utilisant le test ELISA. Les résultats ont montré que l'application de CAPE à différentes concentrations sur la lignée cellulaire du cancer gastrique sur le plastique de culture tissulaire à laminine et au collagène I, diminuait considérablement les niveaux de protéines VEGF et MMP-9. Les niveaux de TSP-1 étaient considérablement augmentés dans les cellules cancéreuses gastriques après l'application de CAPE. Les niveaux de protéines des cellules cancéreuses gastriques étaient également augmentés de manière significative lorsque le tissu était cultivé sur de la laminine et du collagène I (Kosova et al., 2016).

Budisan et al. (Budisan et al., 2019) ont évalué les effets du CAPE et du kaempférol *in vitro* sur deux lignées cellulaires de cancer du côlon humain, RKO et HCT-116. Le kaempférol (3,4',5,7-tetrahydroxyflavone) (Figure 9) est l'un des flavonoïdes aglycones les plus rencontrés sous forme de glycoside (Li et al., 2015). Ils ont montré que le CAPE et le Kaempférol inhibent la prolifération cellulaire évaluée par le test MTT, la migration et l'invasion étudiée par le test de cicatrisation des plaies et stimulent l'apoptose et l'autophagie cellulaire évaluées par la cytométrie en flux et par microscopie confocale.

Le kaempférol inhibe la prolifération de diverses cellules cancéreuses en déclenchant l'apoptose, l'arrêt du cycle cellulaire en phase G2 / M, la régulation négative des voies de signalisation PI3K / Akt, l'expression de la transition épithéliale-mésenchymateuse et des marqueurs apparentés (N-cadhérine et E-cadhérine) et de la MMP-2 (Imran et al., 2019). Il inhibe l'angiogenèse et préserve la viabilité cellulaire normale (Kim et al., 2017).

Le carcinome hépatocellulaire CHC est caractérisé par des taux de mortalité élevés et une résistance aux traitements conventionnels. Les tumeurs du CHC développent généralement une hypoxie locale, qui stimule la prolifération des cellules cancéreuses et les rend résistantes à la chimiothérapie. L'adaptation des cellules tumorales aux conditions hypoxiques dépend du HIF-1. La surexpression de sa sous-unité régulée HIF-1 α est associée à la gravité de la croissance tumorale et au mauvais pronostic des patients. Mylonis et al. (Mylonis et al., 2010) ont montré que le traitement des cellules Huh7 du cancer hépatique avec du kaempférol dans des conditions hypoxiques (1% d'oxygène) inhibe efficacement l'activité HIF-1 d'une manière concentration-dépendante à une IC50 égale à 5,16 μ M. Le mécanisme de cette inhibition n'impliquait pas l'inhibition des taux de la protéine HIF-1 α mais plutôt sa mauvaise localisation dans le cytoplasme en raison de l'inactivation de p44 / 42 MAPK par le kaempférol (IC50 = 4,75 μ M). L'exposition des cellules Huh7 au kaempférol (10 μ M) provoque une réduction significative de leur viabilité, ce qui était remarquablement plus évident dans des conditions hypoxiques.

Le kaempférol diminue également le niveau d'expression de miR-21, de STAT3 (*Signal transducer and activator of transcription 3*), de CDK1 (*Cyclin-Dependent Kinase 1*), de la cycline B, de p-mTOR (*phosphorylated-Mechanistic Target Of Rapamycin*) impliqué dans la voie PI3K / Akt et du HIF-1 dans les cellules cancéreuses hépatiques humaines SK-HEP-1 et améliore l'expression de JAK1 (*Janus Kinase 1*) et de STAT 1/2, gènes régulés par l'interféron IFN- α , et du gène suppresseur des tumeurs PTEN (Zhu et al., 2018).

La galangine (3,5,7-trihydroxyflavone) (Figure 9) est l'un des flavonoïdes les plus importants et bioactifs (Zou et al., 2018). Elle possède une forte activité anti-angiogénique *in vitro* et *in vivo*. Elle inhibe le HIF-1 α par la diminution de la phosphorylation d'Akt et augmente l'expression de p21 afin de réduire l'expression du VEGF dans les cellules cancéreuses de l'ovaire OVCAR-3 (Huang et al., 2015).

Elle exerce un effet inhibiteur sur l'adhésion des cellules HepG2 du cancer hépatique induites par le TPA (*12-O-tétradécanoylphorbol-13-acétate*), sur la morphologie / disposition du cytosquelette d'actine, la migration et l'invasion tumorale (Lee et al., 2015). La galangine inhibe fortement la PKC (*protein kinase C*) induite par le TPA et par la suite, la kinase 1/2 (ERK 1/2) régulée par le signal extracellulaire phosphorylée pour réduire l'expression et l'activité de MMP-2 et MMP-9. Elle inhibe également le p-I κ B α (*Kappa Ba phospho-inhibitor*) et le NF- κ B et son activité de liaison à l'AP-1 (*Activator protein-1*) afin d'inhiber

l'activité de MMP-2 et de MMP-9 et par conséquent les métastases des cellules du cancer hépatique HepG2 (Lee et al., 2015).

Elle diminue de manière significative l'activité de la MMP-9 par inhibition de la phosphorylation de la p-I κ B α et de JNK afin de supprimer les métastases des cellules du fibrosarcome HT-1080 (Choi et al., 2015).

En outre, Cao et ses collègues (Cao et al., 2016) ont trouvé que la galangine inhibe l'invasion des cellules du carcinome rénal 786-0 et Caki-1a par l'inhibition de la transition épithéliale mésenchymateuse, avec une augmentation de l'expression de la E-cadhérine et une diminution de l'expression de la N-cadhérine et de la vimentine évaluée par RT-qPCR.

L'étude par western blot et par RT-qPCR a montré que la galangine augmente la phosphorylation de ERK 1/2 ce qui diminue les niveaux des ARNm et les niveaux protéiques de ADAM9 (*Disintegrin and metalloproteinase domain-containing protein 9*) impliquée dans les interactions cellule-cellule et cellule-matrice extracellulaire et inhibe par conséquent l'invasion et les métastases des cellules du gliome A172 (Lei et al., 2018).

La galangine inhibe la prolifération et la migration des cellules du rétinoblastome humain *in vitro* et *in vivo*. Elle augmente l'expression de PTEN (*Phosphatase and TENsin homolog*) dans les cellules cancéreuses Y-79, C-33A et dans les tissus tumoraux isolés à partir de modèles de xénogreffe de rétinoblastome et réduit la phosphorylation de Akt, qui est associée à une régulation positive de PTEN, ce qui pourrait être associé aussi à la diminution de l'expression des phosphatidylinositol-3,4,5-triphosphate (PIP3) / diphosphate (PIP2) (Zou et al., 2018).

La naringénine (5,7-Dihydroxy-2-(4-hydroxyphenyl)chroman-4-one) (Figure 9) est un flavonoïde possédant des activités antimutagènes et anticancérigènes (Ekambaram et al., 2008 ; Liao et al., 2014). Plusieurs études ont montré que la naringénine est capable d'induire l'inhibition de la croissance et de la migration de divers types de cellules cancéreuses comme le carcinome épidermoïde, le carcinome hépatocellulaire humain, le cancer de la vessie et le cancer du sein (Ahamad et al., 2014).

La naringénine est capable d'inhiber la migration des cellules cancéreuses de la vessie par la régulation de la voie Akt et de la MMP-2. Le traitement des cellules cancéreuses de la vessie TSGH-8301 par la naringénine s'est avéré réduire la viabilité cellulaire. Elle réduit l'expression de la MMP-2 d'une manière concentration-dépendante et réprime son activité.

Elle réduit aussi la migration des cellules TSGH-8301 comme en témoignent le test de la cicatrisation des plaies et Transwell. De plus, la naringénine inhibe l'activité d'Akt et bloque la translocation nucléaire de NF- κ B (Liao et al., 2014).

Huai-Lu et al. (Huai-Lu et al., 2016) ont étudié les mécanismes d'action de la naringénine sur la migration des cellules A549 du cancer du poumon. Les résultats indiquent qu'une diminution significative de la prolifération des cellules A549 a été observée en réponse au traitement à la naringénine (0 à 300 μ M) pendant 24 h et 48 h. De plus, une inhibition de la migration concentration-dépendante de A549 en présence de la naringénine a été observée, étudiée par des tests de guérison et de migration Transwell. Les tests de zymographie, western blot et RT-qPCR ont révélé que la naringénine présentait une inhibition concentration-dépendante des activités des MMP-2 et MMP-9. La naringénine inhibe aussi l'activité d'Akt d'une manière concentration dépendante.

Les résultats du test Transwell et de la zymographie ont révélé que la naringénine inhibe la migration et l'invasion des cellules PC-3 du cancer de la prostate hormonorésistant et l'activité de l'uPA d'une manière concentration dépendante. Elle entraîne aussi une surexpression de la E-cadhérine et une diminution de l'expression de la vimentine évaluées par RT-qPCR (Yang Han et al., 2018).

La quercétine (3,3', 4', 5,7-pentahydroxyflavone) (Figure 9) est un composé appartenant à la famille des flavonoïdes (Vargas et al., 2010). Au cours des dernières années, de nombreuses recherches ont confirmé qu'une dose raisonnable de quercétine a une variété de fonctions biologiques, telles que des effets anti-inflammatoires, antioxydants et anticancéreux (Li et al., 2016). De nombreuses études ont montré que la quercétine peut exercer des fonctions anti-tumorales par une variété de mécanismes qui ont été confirmés sur des modèles de tumeurs *in vitro* et *in vivo*. Elle inhibe de manière significative le cycle cellulaire, favorise l'apoptose et inhibe l'angiogenèse et les métastases *in vitro* (Li et al., 2016).

La quercétine inhibe la prolifération des cellules du myélome multiple A2516 en diminuant l'expression de la kinase ERK. Il a été indiqué que la quercétine inhibe les voies STAT3 et PI3K / Akt / mTOR dans les cellules du lymphome primitif des séreuses conduisant à une régulation négative de l'expression des protéines de survie cellulaire comme cMyc, cycline D1 et c-FLIP. Elle diminue aussi la libération d'IL-6 (*Interleukin-6*) et d'IL-10 (*Interleukin-10*) entraînant la mort des cellules PEL (Ma et al., 2014).

Lin et al. (Lin et al., 2017) ont montré que la quercétine, en déclinant l'expression de UBE2S (*Ubiquitin Conjugating Enzyme E2 S*), qui est fortement exprimée dans les cancers malins et qui contribue à la mobilité cellulaire via la signalisation de transition épithéliale-mésenchymateuse, inhibe l'invasion des cellules cancéreuses HeLa du col de l'utérus.

La quercétine inhibe la croissance et l'invasion des cellules du rétinoblastome humain Y-79 *in vitro* de manière concentration-dépendante. Elle inhibe l'expression du VEGFR et entraîne un blocage de l'angiogénèse (Song et al., 2017). Elle peut aussi inhiber l'invasion et les métastases des cellules cancéreuses du poumon en inhibant la voie de signalisation Akt. Après un traitement à la quercétine, l'expression de la N-cadhérine, de la vimentine, de l'ADAM9 et des protéines liées aux MMP était significativement diminuée et l'expression de la E-cadhérine était significativement augmentée (Chang et al., 2017).

Le traitement des cellules du glioblastome humain U251 avec 10 µg / mL de quercétine pendant 24 heures, inhibe la migration cellulaire (30 %) et l'invasion cellulaire étudiées par le test de scratch et le test de Transwell, respectivement. Elle inhibe aussi la formation des tubes des cellules HUVEC. Cet effet inhibiteur de la migration et de l'angiogénèse est médié par la diminution des taux protéiques de VEGFA, de la MMP-9 et de la MMP-2 (Liu et al., 2017).

La myricétine (3, 5, 7, 3', 4', 5'-hexahydroxyflavone) (Figure 9) est un flavonol naturel dont l'activité anticancéreuse a été démontrée (Zhou et al., 2019). La myricétine inhibe la prolifération des cellules cancéreuses (Jose et al., 2016) et favorise l'apoptose (Seydi et al., 2016). Elle peut également réduire les niveaux de production du VEGF dans les cellules du cancer de l'ovaire humain (Huang et al., 2015) qui constitue une cible thérapeutique importante du traitement anti-angiogénique.

Les résultats du test MTT ont montré que la myricétine est capable d'inhiber la viabilité et la prolifération des cellules T24 du cancer de la vessie d'une manière concentration et temps dépendante. Elle induit également l'arrêt du cycle cellulaire au niveau de la phase G2 / M d'une manière concentration dépendante et induit l'apoptose étudiée par cytométrie en flux et analyse de la fragmentation de l'ADN. L'arrêt du cycle cellulaire en G2 / M dans les cellules T24 résulte de l'inhibition de la cycline B1 et de la kinase cdc2 dépendant de la cycline. L'apoptose induite par la myricétine est en corrélation avec la modulation des protéines de la famille Bcl-2 et l'activation de la caspase-3. La myricétine inhibe aussi la phosphorylation d'Akt et induit une augmentation de la phosphorylation de p38-MAPK. La myricétine réduit considérablement la migration des cellules T24, accompagnée d'une diminution de

l'expression de MMP-9 *in vitro*. En outre, le traitement à la myricétine inhibe de manière significative la croissance tumorale sur le modèle de xénogreffes de cancer de la vessie T24 (Sun et al., 2012).

Dans les cellules U-87 MG du glioblastome multiforme, la myricétine inhibe la signalisation PI3K / Akt et JNK en se liant directement et inhibant ainsi l'activité de plusieurs isomères catalytiques de PI3K (p110 α , p110 β et p110 δ), PDK1, JNK, c-Jun, ROCK2, paxilline, vinculine et E-cadhérine, bloquant par la suite la formation de lamellipodes, les adhérences focales, le repliement de la membrane et l'angiogenèse inhibant par conséquent l'invasion cellulaire et les métastases (Tan et al., 2018).

Zhou et ses collègues (Zhou et al., 2019) ont émis l'hypothèse que la myricétine pourrait être un médicament anti-angiogénique potentiel pour le traitement du cancer du sein. Leur étude a montré que la myricétine inhibe la croissance des tumeurs solides en réduisant la croissance des vaisseaux sanguins. Les résultats ont révélé que la myricétine pouvait inhiber la formation des microvaisseaux et des tubes, ce qui pourrait être associé également à une faible capacité de migration cellulaire.

Les flavonoïdes tels que l'acacétine (5,7-dihydroxy-4'-méthoxyflavone) et la pinostrobin ((S)-2,3-Dihydro-5-hydroxy-7-méthoxy-2-phényl-4-benzopyrone) (Figure 9), perturbent un large éventail de processus au cours de la progression tumorale tels que la prolifération cellulaire, l'apoptose et l'angiogenèse.

Aaron et ses collaborateurs (Aaron et al., 2020) ont évalué les deux composés sur les cellules épithéliales mammaires malignes MDA-MB-231 (cellules basales hautement métastatiques dépourvues de récepteurs aux œstrogènes (ER)) et T47D (cellules luminales ER positives). Ils ont montré qu'ils réduisent l'adhérence cellulaire et la migration cellulaire dans les lignées cellulaires malignes MDA-MB-231 et T47D, mais elles n'ont aucun effet sur les cellules mammaires normales MCF10A.

L'acacétine inhibe la croissance et la survie (jusqu'à 92 %) et la formation de tubes de type capillaire sur le matrigel (jusqu'à 98 %) par les HUVEC en condition régulière, ainsi que les cellules tumorales induites par le VEGF. Elle inhibe la migration et l'invasion des HUVEC de 68 % à 100 % et la translocation nucléaire de pSTAT3 (Tyr705). Elle inhibe la phosphorylation de STAT1 (Tyr701) et de STAT-3 (Tyr705) et diminue l'expression des facteurs pro-angiogéniques comme le VEGF, l'iNOS (*inducible Nitric Oxide Synthase*), la

MMP-2 et le FGFb dans les HUVEC. Elle inhibe aussi l'angiogenèse dans les Souris *Swiss* albinos auxquelles le matrigel en présence ou en absence du VEGF a été injecté par voie sous cutanée puis étudié après 14 jours (Bhat et al., 2013).

L'apigénine (5,7-dihydroxy-2-(4-hydroxyphenyl)-4H-1-benzopyran-4-one) (Figure 9) a un effet optimal dans la prévention du cancer du sein et dans la réduction des métastases cancéreuses. L'exposition des cellules MCF-7 à l'apigénine à faible concentration pendant 3 h réduit l'expression des métalloprotéinases matricielles MMP-2 et MMP-9. Elle réduit la mobilité cellulaire à travers la diminution de l'expression des Rho GTPases (Ras, Rac-1, cdc-42 et RhoA) en induisant un remodelage du cytosquelette (Shih et al., 2017).

L'ensemble des études a montré que la propolis et ses principaux composés bioactifs peuvent inhiber l'angiogenèse et l'invasion tumorale par divers mécanismes et sur divers types de cancer ce qui les rend de bons candidats pour plus d'essais *in vivo* et aussi pour les essais cliniques surtout si elles ne sont pas toxiques. En effet, l'enquête clinique chez la souris et l'homme rapportent que la propolis et ses constituants sont généralement bien tolérés et non toxiques à moins d'être administrés en très grandes quantités (Cornara et al., 2017). Cependant, il convient de noter que les événements indésirables et la toxicité de la propolis sont rarement inclus comme mesure des résultats dans les essais sur l'homme. Considérés comme un simple produit à base de plantes, les consommateurs considèrent rarement les effets secondaires indésirables potentiels des suppléments nutritionnels qui sont perçus comme étant d'origine naturelle.

Sur la base d'études antérieures sur des animaux et en appliquant une marge de sécurité lors de l'extrapolation à des humains généralement en bonne santé, une dose sûre de propolis a été rapportée à 70 mg / jour (Alkis et al., 2015). Les études sur la pinocembrine, un composant de la propolis, ont été menées en utilisant 150 mg en dose unique (Cao et al., 2015).

Lorsqu'elle est administrée à des souris conscientes, la dose létale médiane d'extrait de propolis est supérieure à 7,34 g / kg (DL50) (Arvouet-Grand et al., 1993). Comme les molécules bioactives présentes dans la propolis varient en fonction de l'origine géographique, les bioactivités varieront également de manière significative, ce qui rendra difficile la définition d'un dosage correct (Farooqui et Farooqui, 2012).

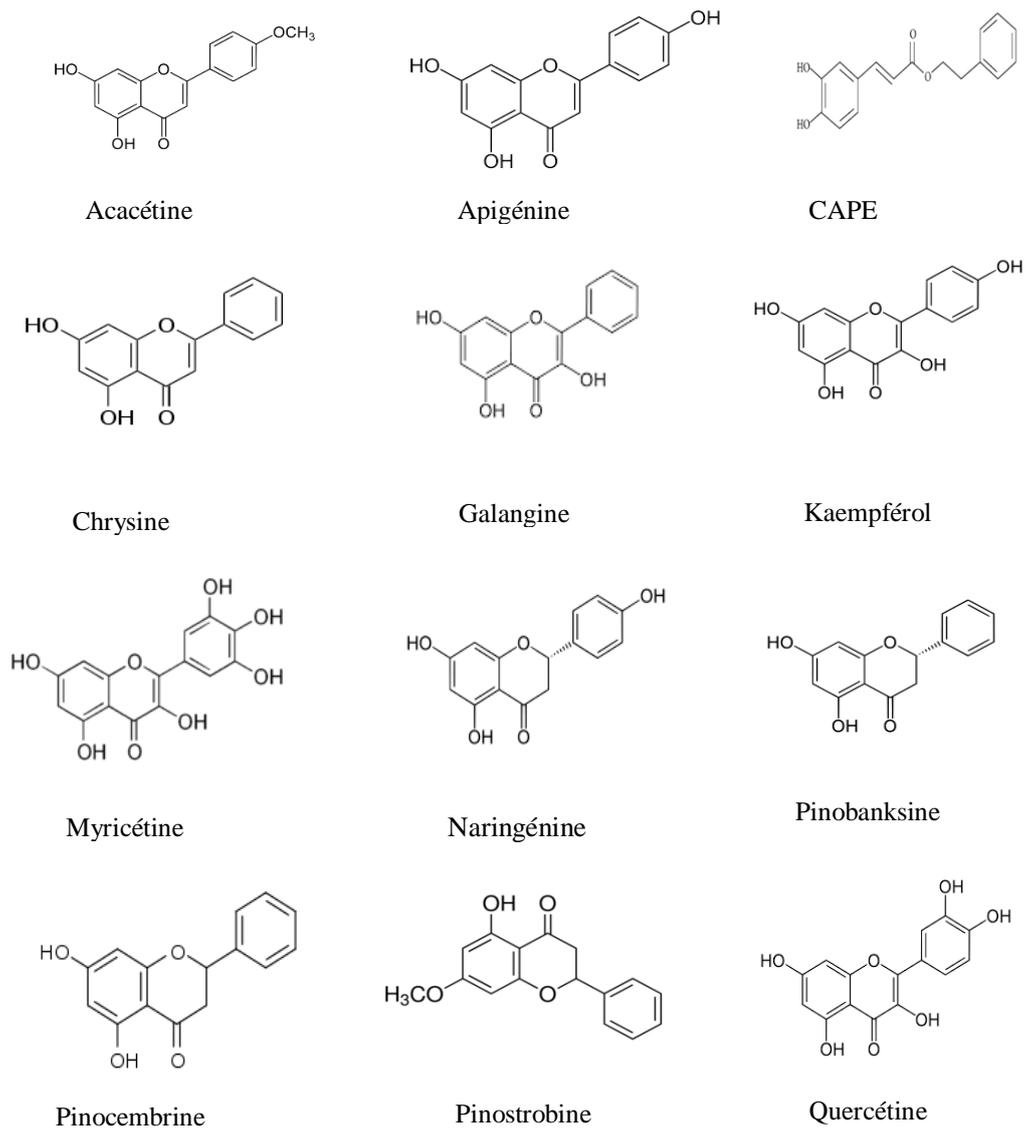


Fig.9 Structures chimiques des constituants bioactifs étudiés (Kocot et al, 2018).

Conclusion

Notre travail consiste à étudier l'effet de la propolis et de ses composés bioactifs les plus importants sur l'angiogenèse, la migration et l'invasion tumorale.

C'est un résumé sur les principales données bibliographiques publiées sur ce sujet. La perturbation des différents mécanismes moléculaires au cours du processus de cancérogenèse induit une angiogenèse et une invasion tumorale qui conduisent au final à la formation des métastases.

Grâce à cette recherche, nous avons constaté que la propolis est un complexe riche en diverses molécules bioactives principalement les polyphénols qui possèdent un large spectre d'activités biologiques comme son activité anticancéreuse étonnante.

La propolis et ses principaux composés bioactifs (polyphénols) peuvent inhiber l'angiogenèse, la migration et l'invasion tumorale par divers mécanismes d'action et à différents niveaux à travers :

- L'inhibition du VEGF, le FGFb et la voie de signalisation du facteur HIF-1 α .
- L'inhibition de la formation des tubes et de l'induction de l'apoptose dans les cellules endothéliales.
- La diminution de l'expression de N-cadhérine et l'inhibition de l'adhésion cellulaire induite par le TGF- β 1.
- L'inhibition de l'activité des MMP comme la MMP-1, la MMP-2 et la MMP-9 et de l'uPA ainsi que la régulation négative des facteurs de croissance comme l'EGF et des voies de signalisation MAPK ERK 1/2, NF- κ B et PI3K / Akt /mTOR.
- L'inhibition de la voie de signalisation Nrf2 par la diminution de la translocation de Nrf2 dans le noyau et la suppression de l'expression de ses gènes cibles.

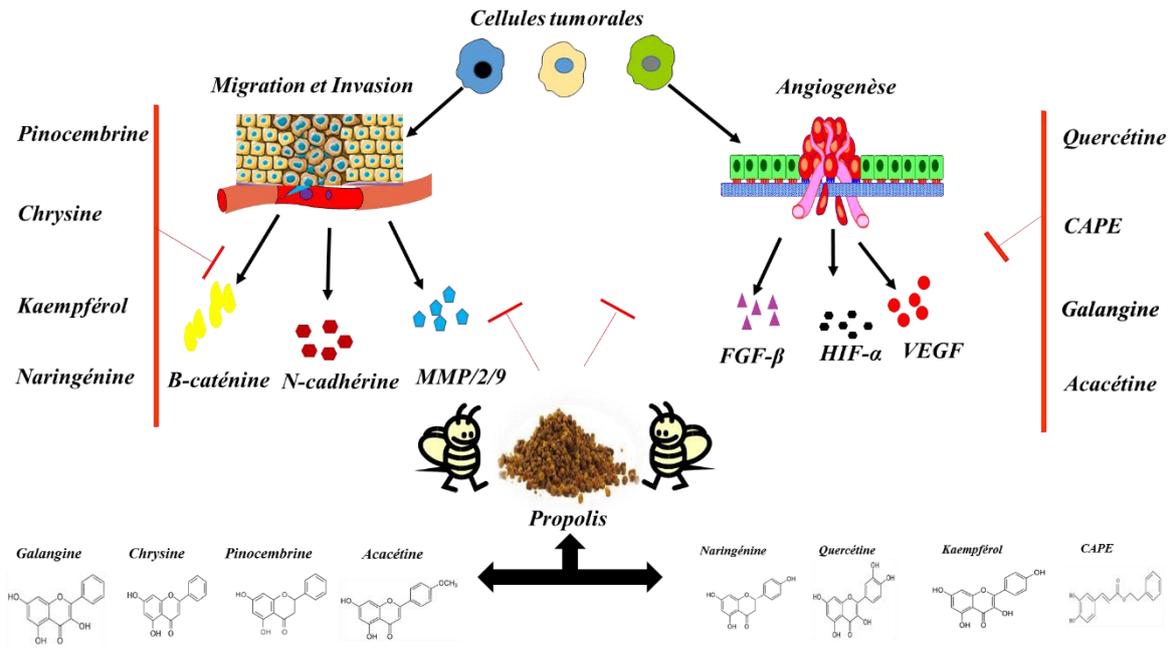


Fig.10 Schéma récapitulatif présentant les principales cibles d'inhibition de l'angiogénèse, de la migration et de l'invasion tumorale par la propolis et ses composés bioactifs.

Perspectives

Grâce aux effets puissants qu'ont montrés les différents types de propolis et ses différents composés bioactifs, agissant par des mécanismes d'action différents sur diverses molécules et voies de signalisation, nous envisageons réaliser une étude pratique par des expériences *in vitro* sur différentes lignées cellulaires et *in vivo* sur différents modèles d'animaux afin d'étudier l'effet de la propolis algérienne et plus spécifiquement celle de la wilaya de Jijel sur l'angiogénèse, la migration et l'invasion tumorale tout en étudiant les différents mécanismes et voies moléculaires impliquées.

Références bibliographiques

- Aaron, A. A., & Gehler, S. (2020). Acacetin and Pinostrobin Inhibit Malignant Breast Epithelial Cell Adhesion and Focal Adhesion Formation to Attenuate Cell Migration. *Integrative Cancer Therapies*, 19, 1534735420918945.
- Abbasi, A. J., Mohammadi, F., Bayat, M., Gema, S. M., Ghadirian, H., Seifi, H., ... & Bahrami, N. (2018). Applications of propolis in dentistry: a review. *Ethiopian Journal of Health Sciences*, 28(4).
- Aghel, S., Pouramir, M., Moghadamnia, A. A., Moslemi, D., Molania, T., Ghassemi, L., & Motallebnejad, M. (2014). Effect of Iranian propolis on salivary total antioxidant capacity in gamma-irradiated rats. *Journal of dental research, dental clinics, dental prospects*, 8(4), 235.
- Ahamad, M. S., Siddiqui, S., Jafri, A., Ahmad, S., Afzal, M., & Arshad, M. (2014). Induction of apoptosis and antiproliferative activity of naringenin in human epidermoid carcinoma cell through ROS generation and cell cycle arrest. *PloS one*, 9(10), e110003.
- Al-Abd, A. M., Alamoudi, A. J., Abdel-Naim, A. B., Neamatallah, T. A., & Ashour, O. M. (2017). Anti-angiogenic agents for the treatment of solid tumors: potential pathways, therapy and current strategies—a review. *Journal of advanced research*, 8(6), 591-605.
- Alkis, H. E., Kuzhan, A., Dirier, A., Tarakcioglu, M., Demir, E., Saricicek, E., ... & Taysi, S. (2015). Neuroprotective effects of propolis and caffeic acid phenethyl ester (CAPE) on the radiation-injured brain tissue (Neuroprotective effects of propolis and CAPE).
- Aman, A., & Piotrowski, T. (2008). Wnt/ β -catenin and Fgf signaling control collective cell migration by restricting chemokine receptor expression. *Developmental cell*, 15(5), 749-761.
- Amend, S. R., & Pienta, K. J. (2015). Ecology meets cancer biology: the cancer swamp promotes the lethal cancer phenotype. *Oncotarget*, 6(12), 9669.
- Aminimoghadamfarouj, N., & Nematollahi, A. (2017). Structure elucidation and botanical characterization of diterpenes from a specific type of bee glue. *Molecules*, 22 (7), 1185.
- Anjum, S. I., Ullah, A., Khan, K. A., Attaullah, M., Khan, H., Ali, H., ... & Adgaba, N. (2019). Composition and functional properties of propolis (bee glue): A review. *Saudi Journal of Biological Sciences*, 26(7), 1695-1703.
- Arvouet-Grand, A., Lejeune, B., Bastide, P., Pourrat, A., Privat, A. M., & Legret, P. (1993). Propolis extract. I. Acute toxicity and determination of acute primary cutaneous irritation index. *Journal de pharmacie de Belgique*, 48(3), 165-170.
- Badolato, M., Carullo, G., Cione, E., Aiello, F., & Caroleo, M. C. (2017). From the hive: Honey, a novel weapon against cancer. *European journal of medicinal chemistry*, 142, 290-299.
- Bagley, R. G. (2016). Commentary on folkman: “Tumor angiogenesis factor”. *Cancer Research*, 76(7), 1673-1674.
- Bankova V., (2005) recent trends and important development in propolis research, *eCAM*, 2, 1, 29-32.
- Bankova V., M. Popova , S. Bogdanov , A.-G. Sabatini. Chemical composition of European propolis: expected and unexpected results *Zeitschrift für Natur for schung C*, 57 (2002), p. 530 – 533.
- Bankova, V. (2005). Chemical diversity of propolis and the problem of standardization. *Journal of ethnopharmacology*, 100(1-2), 114-117.

- Bankova, V. (2005). Chemical diversity of propolis and the problem of standardization. *Journal of ethnopharmacology*, 100(1-2), 114-117.
- Bankova, V. S., de Castro, S. L., & Marcucci, M. C. (2000). Propolis: recent advances in chemistry and plant origin. *Apidologie*, 31(1), 3-15.
- Barrientos, L., Herrera, C. L., Montenegro, G., Ortega, X., Veloz, J., Alvear, M., ... & Salazar, L. A. (2013). Chemical and botanical characterization of Chilean propolis and biological activity on cariogenic bacteria *Streptococcus mutans* and *Streptococcus sobrinus*. *Brazilian Journal of Microbiology*, 44(2), 577-585.
- Begnini, K. R., Moura de Leon, P. M., Thurow, H., Schultze, E., Campos, V. F., Martins Rodrigues, F., ... & Moura, S. (2014). Brazilian red propolis induces apoptosis-like cell death and decreases migration potential in bladder cancer cells. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 2014.
- Benguedouar, L., Lahouel, M., C Gangloff, S., Durlach, A., Grange, F., Bernard, P., & Antonicelli, F. (2016). Ethanolic extract of Algerian propolis and galangin decreased murine melanoma T. *Anti-Cancer Agents in Medicinal Chemistry (Formerly Current Medicinal Chemistry-Anti-Cancer Agents)*, 16(9), 1172-1183.
- Beyer, S., Fleming, J., Meng, W., Singh, R., Haque, S. J., & Chakravarti, A. (2017). The role of miRNAs in angiogenesis, invasion and metabolism and their therapeutic implications in gliomas. *Cancers*, 9(7), 85.
- Bhat, T. A., Nambiar, D., Tailor, D., Pal, A., Agarwal, R., & Singh, R. P. (2013). Acacetin inhibits in vitro and in vivo angiogenesis and downregulates Stat signaling and VEGF expression. *Cancer Prevention Research*, 6(10), 1128-1139
- Bikfalvi, A., & Bicknell, R. (2002). Recent advances in angiogenesis, anti-angiogenesis and vascular targeting. *Trends in pharmacological sciences*, 23(12), 576-582.
- Bloomfield, G., Skelton, J., Ivens, A., Tanaka, Y., & Kay, R. R. (2010). Sex determination in the social amoeba *Dictyostelium discoideum*. *Science*, 330(6010), 1533-1536.
- Boisard, S. (2014). Caractérisation chimique et valorisation biologique d'extraits de propolis (Doctoral dissertation, Université d'Angers).
- Bottaro, D. P., & Liotta, L. A. (2003). Out of air is not out of action. *Nature*, 423(6940), 593-595.
- Boudra, A., Benbelkacem, I., & Aissa, M. A. (2020). antibacterial activity of different ethanolic extract of Algerian propolis against *Staphylococcus aureus*. *Bionature*, 4-8.
- Boutabet, K., Kebsa, W., Alyane, M., & Lahouel, M. (2011). Polyphenolic fraction of Algerian propolis protects rat kidney against acute oxidative stress induced by doxorubicin. *Indian journal of nephrology*, 21 (2), 101.
- Bradshaw, A. D. (2014). Regulation of cell behavior by extracellular proteins. In *Principles of Tissue Engineering* (pp. 279-290). Academic Press.
- Budisan, L., Gulei, D., Jurj, A., Braicu, C., Zanoaga, O., Cojocneanu, R., ... & Moldovan, C. (2019). Inhibitory effect of CAPE and kaempferol in colon cancer cell lines—possible implications in new therapeutic strategies. *International journal of molecular sciences*, 20(5), 1199.
- Budisan, L., Gulei, D., Zanoaga, O. M., Irimie, A. I., Chira, S., Braicu, C., ... & Berindan-Neagoie, I. (2017). Dietary intervention by phytochemicals and their role in modulating

- coding and non-coding genes in cancer. *International journal of molecular sciences*, 18(6), 1178.
- Bueno-Silva, B., Rosalen, P. L., Alencar, S. M., & Mayer, M. P. (2017). Anti-inflammatory mechanisms of neovestitol from Brazilian red propolis in LPS-activated macrophages. *Journal of Functional Foods*, 36, 440-447.
- Burdock, G. A. (1998). Review of the biological properties and toxicity of bee propolis (propolis). *Food and Chemical toxicology*, 36(4), 347-363.
- Burridge, K., & Guilluy, C. (2016). Focal adhesions, stress fibers and mechanical tension. *Experimental cell research*, 343(1), 14-20.
- Camps, C., Buffa, F. M., Colella, S., Moore, J., Sotiriou, C., Sheldon, H., ... & Ragoussis, J. (2008). hsa-miR-210 Is induced by hypoxia and is an independent prognostic factor in breast cancer. *Clinical cancer research*, 14(5), 1340-1348.
- Cao, J., Wang, H., Chen, F., Fang, J., Xu, A., Xi, W., ... & 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.
- Cao, G., Ying, P., Yan, B., Xue, W., Li, K., Shi, A., ... & Hu, X. (2015). Pharmacokinetics, safety, and tolerability of single and multiple-doses of pinocembrin injection administered intravenously in healthy subjects. *Journal of ethnopharmacology*, 168, 31-36.
- Cardinault, N., Cayeux, M., Percie du Sert P. (2012). Propolis: origin, composition and properties. *Phytotherapy Saint-Hilaire de Lusignan*, p. 298-304
- Castro C, Mura F, Valenzuela G, et al. Identification of phenolic compounds by HPLC-ESI-MS/MS and antioxidant activity from Chilean propolis. *Food Research International* (Ottawa, Ont.). 2014 Oct;64:873-879.
- Çelemlı, Ö. G., Hatjina, F., Charistos, L., Schiesser, A., & Özkırım, A. (2013). More insight into the chemical composition of Greek propolis; differences and similarities with Turkish propolis. *Zeitschrift für Naturforschung C*, 68(11-12), 429-438.
- Cerezo, A. B., Winterbone, M. S., Moyle, C. W., Needs, P. W., & Kroon, P. A. (2015). Molecular structure-function relationship of dietary polyphenols for inhibiting VEGF-induced VEGFR-2 activity. *Molecular nutrition & food research*, 59(11), 2119-2131.
- Chan, G. C. F., Cheung, K. W., & Sze, D. M. Y. (2013). The immunomodulatory and anticancer properties of propolis. *Clinical reviews in allergy & immunology*, 44(3), 262-273.
- Chang, H. L., Chang, Y. M., Lai, S. C., Chen, K. M., Wang, K. C., Chiu, T. T., ... & Hsu, L. S. (2017). Naringenin inhibits migration of lung cancer cells via the inhibition of matrix metalloproteinases-2 and-9. *Experimental and Therapeutic Medicine*, 13(2), 739-744.
- Chang, J. H., Lai, S. L., Chen, W. S., Hung, W. Y., Chow, J. M., Hsiao, M., ... & Chien, M. H. (2017). Quercetin suppresses the metastatic ability of lung cancer through inhibiting Snail-dependent Akt activation and Snail-independent ADAM9 expression pathways. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular Cell Research*, 1864(10), 1746-1758.
- Chen HY, Jiang YW, Kuo CL, Way TD, Chou YC, Chang YS, Chung JG. Chrysin inhibit human melanoma A375.S2 cell migration and invasion via affecting MAPK signaling and NF-κB signaling pathway in vitro. *Environ Toxicol.* (2019) Apr;34(4):434-442.
- Chen, K. S., Shi, M. D., Chien, C. S., & Shih, Y. W. (2014). Pinocembrin suppresses TGF-β1-induced epithelial-mesenchymal transition and metastasis of human Y-79 retinoblastoma

- cells through inactivating $\alpha v\beta 3$ integrin/FAK/p38 α signaling pathway. *Cell & Bioscience*, 4(1), 41.
- Chkhaidze, K., Heide, T., Werner, B., Williams, M. J., Huang, W., Caravagna, G., ... & Sottoriva, A. (2019). Spatially constrained tumour growth affects the patterns of clonal selection and neutral drift in cancer genomic data. *PLoS computational biology*, 15(7), e1007243.
- Choi, Y. J., Lee, Y. H., & Lee, S. T. (2015). Galangin and kaempferol suppress phorbol-12-myristate-13-acetate-induced matrix metalloproteinase-9 expression in human fibrosarcoma HT-1080 cells. *Molecules and cells*, 38(2), 151.
- Cimino, D., De Pitta, C., Orso, F., Zampini, M., Casara, S., Penna, E., ... & Ponzzone, R. (2013). miR148b is a major coordinator of breast cancer progression in a relapse-associated microRNA signature by targeting ITGA5, ROCK1, PIK3CA, NRAS, and CSF1. *The FASEB Journal*, 27(3), 1223-1235.
- Clark, A. G., & Vignjevic, D. M. (2015). Modes of cancer cell invasion and the role of the microenvironment. *Current opinion in cell biology*, 36, 13-22.
- Clark, E. A., Golub, T. R., Lander, E. S., & Hynes, R. O. (2000). Genomic analysis of metastasis reveals an essential role for RhoC. *Nature*, 406(6795), 532-535.
- Coccia, A., Mosca, L., Puca, R., Mangino, G., Rossi, A., & Lendaro, E. (2016). Extra-virgin olive oil phenols block cell cycle progression and modulate chemotherapeutic toxicity in bladder cancer cells. *Oncology reports*, 36(6), 3095-3104.
- Cojoceanu-Petric, R., Braicu, C., Chira, S., Truta, A., Floares, A., Petrut, B., ... & Berindan-Neagoe, I. (2015). Clinical and pathological implications of miRNA in bladder cancer. *International journal of nanomedicine*, 10, 791.
- Connor, K., Hudson, B., & Power, E. (2020). Awareness of the Signs, Symptoms, and Risk Factors of Cancer and the Barriers to Seeking Help in the UK: Comparison of Survey Data Collected Online and Face-to-Face. *JMIR cancer*, 6(1), e14539.
- Cornara, L., Biagi, M., Xiao, J., & Burlando, B. (2017). Therapeutic properties of bioactive compounds from different honeybee products. *Frontiers in pharmacology*, 8, 412.
- Cragg, G. M., & Newman, D. J. (2013). Natural products: a continuing source of novel drug leads. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-General Subjects*, 1830(6), 3670-3695.
- Cuevas, A., Saavedra, N., Rudnicki, M., Abdalla, D. S., & Salazar, L. A. (2015). ERK1/2 and HIF1 α are involved in antiangiogenic effect of polyphenols-enriched fraction from Chilean propolis. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 2015.
- Curti, V., Di Lorenzo, A., Dacrema, M., Xiao, J., Nabavi, S. M., & Daglia, M. (2017, October). In vitro polyphenol effects on apoptosis: An update of literature data. In *Seminars in cancer biology* (Vol. 46, pp. 119-131). Academic Press.
- Czyżewska, U., Konończuk, J., Teul, J., Drągowski, P., Pawlak-Morka, R., Surażyński, A., & Miltyk, W. (2015). Verification of chemical composition of commercially available propolis extracts by gas chromatography–mass spectrometry analysis. *Journal of Medicinal Food*, 18(5), 584-591.
- Da Silveira, C. C. S. D. M., Fernandes, L. M. P., Silva, M. L., Luz, D. A., Gomes, A. R. Q., Monteiro, M. C., ... & Fontes-Junior, E. A. (2016). Neurobehavioral and antioxidant effects of ethanolic extract of yellow propolis. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2016.

- Daikh, A., Segueni, N., Dogan, N. M., Arslan, S., Mutlu, D., Kivrak, I., ... & Rhouati, S. (2020). Comparative study of antibiofilm, cytotoxic activity and chemical composition of Algerian propolis. *Journal of Apicultural Research*, 59(2), 160-169.
- Daleprane, J. B., & Abdalla, D. S. (2013). Emerging roles of propolis: antioxidant, cardioprotective, and antiangiogenic actions. *Evidence-based complementary and alternative medicine : eCAM*, 2013, 175135.
- Dandawate, P. R., Subramaniam, D., Jensen, R. A., & Anant, S. (2016, October). Targeting cancer stem cells and signaling pathways by phytochemicals: Novel approach for breast cancer therapy. In *Seminars in cancer biology* (Vol. 40, pp. 192-208).
- Darendelioglu, E., Aykutoglu, G., Tartik, M., & Baydas, G. (2016). Turkish propolis protects human endothelial cells in vitro from homocysteine-induced apoptosis. *Acta histochemica*, 118(4), 369-376.
- De Oliveira, R. O. (2014). Development and evaluation of nanoparticles for cancer treatment (Doctoral dissertation)
- Debab, M., Toumi-Benali, F., & Dif, M. M. (2017). Antioxidant activity of propolis of West Algeria. *Phytothérapie*, 15(4), 230-234.
- Deng, F., Weng, Y., Li, X., Wang, T., Fan, M., & Shi, Q. (2020). Overexpression of IL-8 promotes cell migration via PI3K-Akt signaling pathway and EMT in Triple-negative breast cancer. *Pathology-Research and Practice*, 152902.
- Derycke, L., Stove, C., Vercoutter-Edouart, A. S., De Wever, O., Dollé, L., Colpaert, N., ... & Bracke, M. (2011). The role of non-muscle myosin IIA in aggregation and invasion of human MCF-7 breast cancer cells. *International Journal of Developmental Biology*, 55(7-8-9), 835-840.
- Desamero, M. J., Kakuta, S., Tang, Y., Chambers, J. K., Uchida, K., Estacio, M. A., ... & Nakayama, H. (2019). Tumor-suppressing potential of stingless bee propolis in in vitro and in vivo models of differentiated-type gastric adenocarcinoma. *Scientific reports*, 9(1), 1-13.
- Dewey, E. B., Parra, A. S., & Johnston, C. A. (2019). Use of *Drosophila* S2 Cells for Live Imaging of Cell Division. *JoVE (Journal of Visualized Experiments)*, (150), e60049.
- Diva, A. N., Pratami, D. K., Wijanarko, A., Hermansyah, H., & Sahlan, M. (2019, April). Effect of ethanolic propolis extract from *Tetragonula biroi* bees on the growth of human cancer cell lines HeLa and MCF-7. In *AIP Conference Proceedings* (Vol. 2092, No. 1, p. 030002). AIP Publishing LLC.
- Dobrowolski, J. W., Vohora, S. B., Sharma, K., Shah, S. A., Naqvi, S. A. H., & Dandiya, P. C. (1991). Antibacterial, antifungal, antiamebic, antiinflammatory and antipyretic studies on propolis bee products. *Journal of ethnopharmacology*, 35(1), 77-82.
- Dornelas, Conceição Aparecida, Fechine-Jamacaru, Francisco Vagnaldo, Albuquerque, Irineu Lima, Magalhães, Hemerson Iury Ferreira, Dias, Thiago Alves, Faria, Mário Henrique Girão, Alves, Markênia Kely Santos, Rabenhorst, Silvia Helena Barem, Almeida, Paulo Roberto Carvalho de, Lemos, Telma Leda Gomes de, Castro, José Daniel Vieira de, Moraes, Maria Elisabete Amaral, & Moraes, Manoel Odorico. (2012). Angiogenesis inhibition by green propolis and the angiogenic effect of L-lysine on bladder cancer in rats. *Acta Cirurgica Brasileira*, 27(8), 529-536.

- 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.
- Duran, C. L., Howell, D. W., Dave, J. M., Smith, R. L., Torrie, M. E., Essner, J. J., & Bayless, K. J. (2017). Molecular Regulation of Sprouting Angiogenesis. *Comprehensive Physiology*, 8(1), 153–235.
- Duran, N., Muz, M., Culha, G., Duran, G., & Ozer, B. (2011). GC-MS analysis and antileishmanial activities of two Turkish propolis types. *Parasitology research*, 108(1), 95-105.
- Egeblad, M., & Werb, Z. (2002). New functions for the matrix metalloproteinases in cancer progression. *Nature reviews cancer*, 2(3), 161-174.
- Ekambaram, G., Rajendran, P., Magesh, V., & Sakthisekaran, D. (2008). Naringenin reduces tumor size and weight lost in N-methyl-N'-nitro-N-nitrosoguanidine-induced gastric carcinogenesis in rats. *Nutrition Research*, 28(2), 106-112.
- Ellert-Miklaszewska, A., Poleszak, K., Pasierbinska, M., & Kaminska, B. (2020). Integrin Signaling in Glioma Pathogenesis: From Biology to Therapy. *International Journal of Molecular Sciences*, 21(3), 888.
- Epanchintsev, A., Shyamsunder, P., Verma, R. S., & Lyakhovich, A. (2015). IL-6, IL-8, MMP-2, MMP-9 are overexpressed in Fanconi anemia cells through a NF- κ B/TNF- α dependent mechanism. *Molecular carcinogenesis*, 54(12), 1686-1699.
- Fan, Y. C., Mei, P. J., Chen, C., Miao, F. A., Zhang, H., & Li, Z. L. (2013). MiR-29c inhibits glioma cell proliferation, migration, invasion and angiogenesis. *Journal of neuro-oncology*, 115(2), 179–188.
- Farooqui, T., & Farooqui, A. A. (2012). Beneficial effects of propolis on human health and neurological diseases. *Front Biosci (Elite Ed)*, 4, 779-793.
- Feng, X., Ofstad, W., & Hawkins, D. (2010). Antiangiogenesis therapy: a new strategy for cancer treatment. *US Pharm*, 35(7), 4-9.
- Ferrara, N., Gerber, H. P., & LeCouter, J. (2003). The biology of VEGF and its receptors. *Nature medicine*, 9(6), 669-676.
- Folkman, J. (1971). Tumor angiogenesis: therapeutic implications. *New England Journal of Medicine*, 285(21), 1182-1186.
- Folkman, J. (2003, April). Angiogenesis and apoptosis. In *Seminars in cancer biology* (Vol. 13, No. 2, pp. 159-167). Academic Press.
- Fouad, Y. A., & Aanei, C. (2017). Revisiting the hallmarks of cancer. *American journal of cancer research*, 7(5), 1016.
- Friedl, P., & Bröcker, E. B. (2000). The biology of cell locomotion within three-dimensional extracellular matrix. *Cellular and molecular life sciences CMLS*, 57(1), 41-64.
- Friedl, P., & Wolf, K. (2003). Proteolytic and non-proteolytic migration of tumour cells and leucocytes. *Biochemical Society symposium*, (70), 277–285.
- Friedl, P., Hegerfeldt, Y., & Tusch, M. (2004). Collective cell migration in morphogenesis and cancer. *International Journal of Developmental Biology*, 48(5-6), 441-449.

- Friedl, P., Locker, J., Sahai, E., & Segall, J. E. (2012). Classifying collective cancer cell invasion. *Nature cell biology*, 14(8), 777–783.
- Frión-Herrera, Y., Díaz-García, A., Ruiz-Fuentes, J., Rodríguez-Sánchez, H., & Sforcin, J. M. (2019). The cytotoxic effects of propolis on breast cancer cells involve PI3K/Akt and ERK1/2 pathways, mitochondrial membrane potential, and reactive oxygen species generation. *Inflammopharmacology*, 27(5), 1081-1089.
- Frión-Herrera, Y., Gabbia, D., Scaffidi, M., Zagni, L., Cuesta-Rubio, O., De Martin, S., & Carrara, M. (2020). The Cuban Propolis Component Nemorosone Inhibits Proliferation and Metastatic Properties of Human Colorectal Cancer Cells. *International Journal of Molecular Sciences*, 21(5), 1827.
- Gao, J., Lin, S., Gao, Y., Zou, X., Zhu, J., Chen, M., ... & Zhu, H. (2019). Pinocembrin inhibits the proliferation and migration and promotes the apoptosis of ovarian cancer cells through down-regulating the mRNA levels of N-cadherin and GABAB receptor. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 120, 109505.
- Gardana, C., Scaglianti, M., Pietta, P., & Simonetti, P. (2007). Analysis of the polyphenolic fraction of propolis from different sources by liquid chromatography–tandem mass spectrometry. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, 45(3), 390-399.
- Gérard, C., & Goldbeter, A. (2014). The balance between cell cycle arrest and cell proliferation: control by the extracellular matrix and by contact inhibition. *Interface focus*, 4(3), 20130075.
- Ghaly, M. F., Ezzat, S. M., & Sarhan, M. M. (1998). Use of propolis and ultragriseofulvin to inhibit aflatoxigenic fungi. *Folia microbiologica*, 43(2), 156-160.
- Goradel, N. H., Mohammadi, N., Haghi-Aminjan, H., Farhood, B., Negahdari, B., & Sahebkar, A. (2019). Regulation of tumor angiogenesis by microRNAs: State of the art. *Journal of cellular physiology*, 234(2), 1099-1110.
- Gordon, E. M., Ravicz, J. R., Liu, S., Chawla, S. P., & Hall, F. L. (2018). Cell cycle checkpoint control: The cyclin G1/Mdm2/p53 axis emerges as a strategic target for broad-spectrum cancer gene therapy-A review of molecular mechanisms for oncologists. *Molecular and Clinical Oncology*, 9(2), 115-134.
- Gu, L. Z., Hu, W. Y., Antic, N., Mehta, R., Turner, J. R., & de Lanerolle, P. (2006). Inhibiting myosin light chain kinase retards the growth of mammary and prostate cancer cells. *European Journal of Cancer*, 42(7), 948-957.
- Gulei, D., Bica-Pop, C., Cojocneanu-Petric, R., Magdo, L., Raduly, L., & Berindan-Neagoe, I. (2018). Overview upon miR-21 in lung cancer: focus on NSCLC. *Cellular and Molecular Life Sciences*, 75(19), 3539-3551.
- Guthrie, M. R., Brägelmann, J., Böhm, S., Mollaoglu, G., Oliver, T. G., & Sos, M. L. (2017). Family matters: how MYC family oncogenes impact small cell lung cancer. *Cell Cycle*, 16(16), 1489-1498.
- Han, K. Y., Chen, P. N., Hong, M. C., Hseu, Y. C., Chen, K. M., Hsu, L. S., & Chen, W. J. (2018). Naringenin Attenuated Prostate Cancer Invasion via Reversal of Epithelial-to-Mesenchymal Transition and Inhibited uPA Activity. *Anticancer Research*, 38(12), 6753-6758.
- Hanahan, D., & Weinberg, R. A. (2011). Hallmarks of cancer: the next generation. *cell*, 144(5), 646-674.

- Hansen, J. M., Coleman, R. L., & Sood, A. K. (2016). Targeting the tumour microenvironment in ovarian cancer. *European Journal of Cancer*, 56, 131-143.
- Henning, R. J. (2016). Therapeutic angiogenesis: angiogenic growth factors for ischemic heart disease. *Future cardiology*, 12(5), 585-599.
- Hoff, P. M., & Machado, K. K. (2012). Role of angiogenesis in the pathogenesis of cancer. *Cancer treatment reviews*, 38(7), 825-833.
- Huang, H., Chen, A. Y., Rojanasakul, Y., Ye, X., Rankin, G. O., & Chen, Y. C. (2015). Dietary compounds galangin and myricetin suppress ovarian cancer cell angiogenesis. *Journal of functional foods*, 15, 464-475.
- Huang, L., & Fu, L. (2015). Mechanisms of resistance to EGFR tyrosine kinase inhibitors. *Acta Pharmaceutica Sinica B*, 5(5), 390-401.
- Huang, S., Zhang, C. P., Wang, K., Li, G. Q., & Hu, F. L. (2014). Recent advances in the chemical composition of propolis. *Molecules*, 19(12), 19610-19632.
- Hwu, Y. J., & Lin, F. Y. (2014). Effectiveness of propolis on oral health: a meta-analysis.
- Hynes, R. O. (2002). Integrins: bidirectional, allosteric signaling machines. *cell*, 110(6), 673-687.
- Imran, M., Salehi, B., Sharifi-Rad, J., Aslam Gondal, T., Saeed, F., Imran, A., ... & Guerreiro, S. G. (2019). Kaempferol: A key emphasis to its anticancer potential. *Molecules*, 24(12), 2277.
- Inampudi, C., Akintoye, E., Ando, T., & Briasoulis, A. (2018). Angiogenesis in peripheral arterial disease. *Current opinion in pharmacology*, 39, 60-67.
- Isidori, A. M., Venneri, M. A., & Fiore, D. (2016). Angiopoietin-1 and Angiopoietin-2 in metabolic disorders: therapeutic strategies to restore the highs and lows of angiogenesis in diabetes. *Journal of endocrinological investigation*, 39(11), 1235-1246.
- Ito, T. K., Ishii, G., Saito, S., Yano, K., Hoshino, A., Suzuki, T., & Ochiai, A. (2009). Degradation of soluble VEGF receptor-1 by MMP-7 allows VEGF access to endothelial cells. *Blood*, 113(10), 2363-2369.
- Izuta, H., Shimazawa, M., Tsuruma, K., Araki, Y., Mishima, S., & Hara, H. (2009). Bee products prevent VEGF-induced angiogenesis in human umbilical vein endothelial cells. *BMC complementary and alternative medicine*, 9(1), 45.
- Jardé, T., Evans, R. J., McQuillan, K. L., Parry, L., Feng, G. J., Alvares, B., ... & Dale, T. C. (2013). In vivo and in vitro models for the therapeutic targeting of Wnt signaling using a Tet-O Δ N89 β -catenin system. *Oncogene*, 32(7), 883-893.
- Jean N., (2015). Future prospects in pharmacy apitherapy. Thesis for the state diploma of doctor of pharmacy. Angers University.
- Jeong, W. J., Ro, E. J., & Choi, K. Y. (2018). Interaction between Wnt/ β -catenin and RAS-ERK pathways and an anti-cancer strategy via degradations of β -catenin and RAS by targeting the Wnt/ β -catenin pathway. *NPJ precision oncology*, 2(1), 1-10.
- Jose, J., Dhanya, A. T., Haridas, K. R., Kumar, T. S., Jayaraman, S., Variyar, E. J., & Sudhakaran, S. (2016). Structural characterization of a novel derivative of myricetin from *Mimosa pudica* as an anti-proliferative agent for the treatment of cancer. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 84, 1067-1077.

- Jung, B. I., Kim, M. S., Kim, H. A., Kim, D., Yang, J., Her, S., & Song, Y. S. (2010). Caffeic acid phenethyl ester, a component of beehive propolis, is a novel selective estrogen receptor modulator. *Phytotherapy Research: An International Journal Devoted to Pharmacological and Toxicological Evaluation of Natural Product Derivatives*, 24(2), 295-300.
- Kabiraj, A., Jaiswal, R., Singh, A., Gupta, J., Singh, A., & Samadi, F. M. (2018). Immunohistochemical evaluation of tumor angiogenesis and the role of mast cells in oral squamous cell carcinoma. *Journal of cancer research and therapeutics*, 14(3), 495.
- Kalluri, R. (2003). Basement membranes: structure, assembly and role in tumour angiogenesis. *Nature Reviews Cancer*, 3(6), 422-433.
- Kanno, Y. (2019). The role of fibrinolytic regulators in vascular dysfunction of systemic sclerosis. *International journal of molecular sciences*, 20(3), 619.
- Karamysheva, A. F. (2008). Mechanisms of angiogenesis. *Biochemistry (Moscow)*, 73(7), 751.
- Kareva, I. (2018). Chapter 4—Blood vessel formation and pathological angiogenesis as mitigated by competing angiogenesis regulators. *Understanding Cancer from a Systems Biology Point of View*; Kareva, I., Ed, 45-60.
- Kasala, E. R., Bodduluru, L. N., Madana, R. M., Gogoi, R., & Barua, C. C. (2015). Chemopreventive and therapeutic potential of chrysin in cancer: mechanistic perspectives. *Toxicology letters*, 233(2), 214-225.
- Kasiotis, K. M., Anastasiadou, P., Papadopoulos, A., & Machera, K. (2017). Revisiting Greek propolis: chromatographic analysis and antioxidant activity study. *PloS one*, 12(1), e0170077.
- Kato, T. (2017). Biological roles of hepatocyte growth factor-Met signaling from genetically modified animals. *Biomedical reports*, 7(6), 495-503.
- Kedzia, A., & Kałowski, M. (1988). Estimation of the effectiveness of ethanol extract of propolis on obligate anaerobes of oral cavity. *Czasopismo stomatologiczne*, 41(12), 757.
- Kędzia, B., & Hołderna-Kędzia, E. (2013). The antibiotic activity of native and European propolis. *Postępy Fitoterapii*.
- Kello, M., Kulikova, L., Vaskova, J., Nagyova, A., & Mojzis, J. (2017). Fruit peel polyphenolic extract-induced apoptosis in human breast cancer cells is associated with ROS production and modulation of p38MAPK/Erk1/2 and the Akt signaling pathway. *Nutrition and cancer*, 69(6), 920-931.
- Keshavarz, M., Mostafaie, A., Mansouri, K., Shakiba, Y., & Motlagh, H. R. M. (2009). Inhibition of corneal neovascularization with propolis extract. *Archives of medical research*, 40(1), 59-61.
- Khacha-Ananda, S., Tragoolpua, K., Chantawannakul, P., & Tragoolpua, Y. (2013). Antioxidant and anti-cancer cell proliferation activity of propolis extracts from two extraction methods. *Asian Pac J Cancer Prev*, 14(11), 6991-6995.
- Khan, F., Niaz, K., Maqbool, F., Ismail Hassan, F., Abdollahi, M., Nagulapalli Venkata, K. C., ... & Bishayee, A. (2016). Molecular targets underlying the anticancer effects of quercetin: an update. *Nutrients*, 8(9), 529.

- Khayyal, M. T., El-Ghazaly, M. A., & El-Khatib, A. S. (1993). Mechanisms involved in the antiinflammatory effect of propolis extract. *Drugs under experimental and clinical research*, 19(5), 197-203.
- Khayyal, M. T., El-Ghazaly, M. A., El-Khatib, A. S., Hatem, A. M., De Vries, P. J. F., El-Shafei, S., & Khattab, M. M. (2003). A clinical pharmacological study of the potential beneficial effects of a propolis food product as an adjuvant in asthmatic patients. *Fundamental & clinical pharmacology*, 17(1), 93-102.
- Khoo, B. Y., Chua, S. L., & Balaram, P. (2010). Apoptotic effects of chrysin in human cancer cell lines. *International journal of molecular sciences*, 11(5), 2188-2199.
- Kim, J. H., & Adelstein, R. S. (2011). LPA1-induced migration requires nonmuscle myosin II light chain phosphorylation in breast cancer cells. *Journal of cellular physiology*, 226(11), 2881-2893.
- Kim, S., & Lee, J. W. (2014). Membrane proteins involved in epithelial-mesenchymal transition and tumor invasion: studies on TMPRSS4 and TM4SF5. *Genomics & informatics*, 12(1), 12.
- Kim, T. W., Lee, S. Y., Kim, M., Cheon, C., & Ko, S. G. (2018). Kaempferol induces autophagic cell death via IRE1-JNK-CHOP pathway and inhibition of G9a in gastric cancer cells. *Cell death & disease*, 9(9), 1-14.
- Klement, G. L., Shai, E., & Varon, D. (2013). The role of platelets in angiogenesis. In *Platelets* (pp. 487-502). Academic Press.
- Kocot, J., Kiełczykowska, 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.
- Krakhmal, N. V., Zavyalova, M. V., Denisov, E. V., Vtorushin, S. V., & Perelmuter, V. M. (2015). Cancer Invasion: Patterns and Mechanisms. *Acta naturae*, 7(2), 17-28.
- Krol, W., Scheller, S., Czuba, Z., Matsuno, T., Zydowicz, G., Shani, J., & Mos, M. (1996). Inhibition of neutrophils' chemiluminescence by ethanol extract of propolis (EEP) and its phenolic components. *Journal of Ethnopharmacology*, 55(1), 19-25.
- Kufe, D., & Weichselbaum, R. (2003). Radiation therapy—activation of gene transcription and the development of genetic radiotherapy: therapeutic strategies in oncology. *Cancer biology & therapy*, 2(4), 326-329.
- 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.
- Kumazawa S, Ahn M-R, Fujimoto T, Kato M. Radical-scavenging activity and phenolic constituents of propolis from different regions of Argentina. *Natural Product Research*. 2010;24(9):804-812.
- Kunimasa, K., Ahn, M. R., Kobayashi, T., Eguchi, R., Kumazawa, S., Fujimori, Y., ... & Ohta, T. (2011). Brazilian propolis suppresses angiogenesis by inducing apoptosis in tube-forming endothelial cells through inactivation of survival signal ERK1/2. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 2011.
- Kuo, Y. Y., Lin, H. P., Huo, C., Su, L. C., Yang, J., Hsiao, P. H., ... & Chen, Y. W. (2013). Caffeic acid phenethyl ester suppresses proliferation and survival of TW2. 6 human oral

cancer cells via inhibition of Akt signaling. *International journal of molecular sciences*, 14(5), 8801-8817.

Kurek-Górecka, A., Rzepecka-Stojko, A., Górecki, M., Stojko, J., Sosada, M., & Swierczek-Zieba, G. (2013). Structure and antioxidant activity of polyphenols derived from propolis. *Molecules (Basel, Switzerland)*, 19(1), 78–101.

Kuropatnicki, A. K., Szliszka, E., & Krol, W. (2013). Historical aspects of propolis research in modern times. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 2013.

Labelle, M., & Hynes, R. O. (2012). The initial hours of metastasis: the importance of cooperative host–tumor cell interactions during hematogenous dissemination. *Cancer discovery*, 2(12), 1091-1099.

Lahouel, M., Boutabet, K., Kebsa, W., & Alyane, M. (2010). Polyphenolic fractions of Algerian propolis reverses doxorubicin induced acute renal oxidative stress. *African Journal of Pharmacy and Pharmacology*, 4(10), 712-720.

Lamouille, S., Subramanyam, D., Billech, R., & Derynck, R. (2013). Regulation of epithelial–mesenchymal and mesenchymal–epithelial transitions by microRNAs. *Current opinion in cell biology*, 25(2), 200-207.

Lee, S. J., Kim, K. H., & Park, K. K. (2014). Mechanisms of fibrogenesis in liver cirrhosis: The molecular aspects of epithelial-mesenchymal transition. *World Journal of Hepatology*, 6(4), 207.

Lee, Y. C., Chien, S. T., Shi, M. D., Te, C. C., & Shih, Y. W. (2015). Galangin, a novel dietary flavonoid, attenuates metastatic feature via PKC/ERK signaling pathway in TPA-treated liver cancer HepG2 cells. *Cancer cell international*, 15(1), 1-11.

Li, C., Zhao, Y., Yang, D., Yu, Y., Guo, H., Zhao, Z., ... & Yin, X. (2015). Inhibitory effects of kaempferol on the invasion of human breast carcinoma cells by downregulating the expression and activity of matrix metalloproteinase-9. *Biochemistry and Cell Biology*, 93(1), 16-27.

Li, F., Awale, S., Tezuka, Y., Esumi, H., & Kadota, S. (2010). Study on the constituents of Mexican propolis and their cytotoxic activity against PANC-1 human pancreatic cancer cells. *Journal of natural products*, 73(4), 623-627.

Li, Y. S., Liu, Q., Tian, J., He, H. B., & Luo, W. (2019). Angiogenesis process in osteosarcoma: an updated perspective of pathophysiology and therapeutics. *The American journal of the medical sciences*, 357(4), 280-288.

Liao, A. C. H., Kuo, C. C., Huang, Y. C., Yeh, C. W., Hseu, Y. C., Liu, J. Y., & Hsu, L. S. (2014). Naringenin inhibits migration of bladder cancer cells through downregulation of AKT and MMP-2. *Molecular medicine reports*, 10(3), 1531-1536.

Lin, T. H., Hsu, W. H., Tsai, P. H., Huang, Y. T., Lin, C. W., Chen, K. C., ... & Lee, M. T. (2017). Dietary flavonoids, luteolin and quercetin, inhibit invasion of cervical cancer by reduction of UBE2S through epithelial–mesenchymal transition signaling. *Food & function*, 8(4), 1558-1568.

Liu, L., Lai, C. Q., Nie, L., Ordovas, J., Band, M., Moser, L., & Meydani, M. (2008). The modulation of endothelial cell gene expression by green tea polyphenol-EGCG. *Molecular nutrition & food research*, 52(10), 1182-1192.

- Liu, X., Gao, X., Zhang, W., Zhu, T., Bi, W., & Zhang, Y. (2018). MicroRNA-204 deregulation in lung adenocarcinoma controls the biological behaviors of endothelial cells potentially by modulating Janus kinase 2–signal transducer and activator of transcription 3 pathway. *IUBMB life*, 70(1), 81-91.
- Liu, Y., Tang, Z. G., Yang, J. Q., Zhou, Y., Meng, L. H., Wang, H., & Li, C. L. (2017). Low concentration of quercetin antagonizes the invasion and angiogenesis of human glioblastoma U251 cells. *OncoTargets and therapy*, 10, 4023.
- Loizzi, V., Del Vecchio, V., Gargano, G., De Liso, M., Kardashi, A., Naglieri, E., ... & Cormio, G. (2017). Biological pathways involved in tumor angiogenesis and bevacizumab based anti-angiogenic therapy with special references to ovarian cancer. *International journal of molecular sciences*, 18(9), 1967.
- Lord, M. S., Cheng, B., Farrugia, B. L., McCarthy, S., & Whitelock, J. M. (2017). Platelet factor 4 binds to vascular proteoglycans and controls both growth factor activities and platelet activation. *Journal of Biological Chemistry*, 292(10), 4054-4063.
- Lyssiotis, C. A., & Kimmelman, A. C. (2017). Metabolic interactions in the tumor microenvironment. *Trends in cell biology*, 27(11), 863-875.
- Ma, L., Young, J., Prabhala, H., Pan, E., Mestdagh, P., Muth, D., ... & Westermann, F. (2010). miR-9, a MYC/MYCN-activated microRNA, regulates E-cadherin and cancer metastasis. *Nature cell biology*, 12(3), 247-256.
- Ma, Y., Jin, Z., Huang, J., Zhou, S., Ye, H., Jiang, S., & Yu, K. (2014). Quercetin suppresses the proliferation of multiple myeloma cells by down-regulating IQ motif-containing GTPase activating protein 1 expression and extracellular signal-regulated kinase activation. *Leukemia & lymphoma*, 55(11), 2597-2604.
- Machado, B., Pulcino, T. N., Silva, A. L., Tadeu, D., Melo, R. G. S., & Mendonça, I. G. (2017). Propolis as an alternative in prevention and control of dental cavity. *Immunity*, 19, 24.
- Mahecha, A. M., & Wang, H. (2017). The influence of vascular endothelial growth factor-A and matrix metalloproteinase-2 and-9 in angiogenesis, metastasis, and prognosis of endometrial cancer. *OncoTargets and therapy*, 10, 4617.
- Maitra, A. (2019). Molecular envoys pave the way for pancreatic cancer to invade the liver.
- Manzat Saplacan, R. M., Balacescu, L., Gherman, C., Chira, R. I., Craiu, A., Mircea, P. A., ... & Balacescu, O. (2017). The role of PDGFs and PDGFRs in colorectal cancer. *Mediators of inflammation*, 2017.
- Marcucci, M. C., Ferreres, F., Garcia-Viguera, C., Bankova, V. S., De Castro, S. L., Dantas, A. P., ... & Paulino, N. (2001). Phenolic compounds from Brazilian propolis with pharmacological activities. *Journal of ethnopharmacology*, 74(2), 105-112.
- Martinotti, S., & Ranzato, E. (2015). Propolis: a new frontier for wound healing?. *Burns & Trauma*, 3(1), 9.
- Massagué, J., & Obenauf, A. C. (2016). Metastatic colonization by circulating tumour cells. *Nature*, 529(7586), 298-306.
- Masson, V., De La Ballina, L. R., Munaut, C., Wielockx, B., Jost, M., Maillard, C., ... & Werb, Z. (2005). Contribution of host MMP-2 and MMP-9 to promote tumor vascularization and invasion of malignant keratinocytes. *The FASEB Journal*, 19(2), 1-17.

- Mazor, R., Alsaigh, T., Shaked, H., Altshuler, A. E., Pocock, E. S., Kistler, E. B., ... & Schmid-Schönbein, G. W. (2013). Matrix metalloproteinase-1-mediated up-regulation of vascular endothelial growth factor-2 in endothelial cells. *Journal of Biological Chemistry*, 288(1), 598-607.
- Medamana, J., Clark, R. A., & Butler, J. (2016). Platelet-derived growth factor in heart failure. In *Heart Failure* (pp. 355-369). Springer, Cham.
- Medić-Šarić, M., Rastija, V., & Bojić, M. (2011). Recent advances in the application of high performance liquid chromatography in the analysis of polyphenols in wine and propolis. *Journal of AOAC International*, 94(1), 32-42.
- Messaoudi, S., Soltani, A., & Zellagui, A. (2019). Etude comparative de la propolis de l'Est algérien.
- Micalizzi, D. S., Farabaugh, S. M., & Ford, H. L. (2010). Epithelial-mesenchymal transition in cancer: parallels between normal development and tumor progression. *Journal of mammary gland biology and neoplasia*, 15(2), 117-134.
- Mirabelli, P. (2019). Inhibitors of corneal inflammation and angiogenesis: Prospectives and challenges (Vol. 1685). Linköping University Electronic Press.
- Mirzoeva, O. K., & Calder, P. C. (1996). The effect of propolis and its components on eicosanoid production during the inflammatory response. *Prostaglandins, Leukotrienes and Essential Fatty Acids*, 55(6), 441-449.
- Misir, S., Aliyazicioglu, Y., Demir, S., Turan, I., & Hepokur, C. (2020). Effect of Turkish propolis on miRNA expression, cell cycle, and apoptosis in human breast cancer (MCF-7) cells. *Nutrition and Cancer*, 72(1), 133-145.
- Mittal, V. (2018). Epithelial mesenchymal transition in tumor metastasis. *Annual Review of Pathology: Mechanisms of Disease*, 13, 395-412.
- Miyazawa, Y., Uekita, T., Ito, Y., Seiki, M., Yamaguchi, H., & Sakai, R. (2013). CDCP1 regulates the function of MT1-MMP and invadopodia-mediated invasion of cancer cells. *Molecular Cancer Research*, 11(6), 628-637.
- Mocanu, M. M., Nagy, P., & Szöllösi, J. (2015). Chemoprevention of breast cancer by dietary polyphenols. *Molecules*, 20(12), 22578-22620.
- Moraga, A., Lao, K. H., & Zeng, L. (2017). Angiogenesis and Cardiovascular Diseases: The Emerging Role of HDACs. *Physiologic and Pathologic Angiogenesis: Signaling Mechanisms and Targeted Therapy*, 149.
- Mousa, S. A., & Davis, P. J. (2017). Angiogenesis and anti-angiogenesis strategies in cancer. In *Anti-Angiogenesis Strategies in Cancer Therapeutics* (pp. 1-19). Academic Press.
- Muratsu, J., Sanada, F., Taniyama, Y., Ikeda-Iwabu, Y., Otsu, R., Shibata, K., ... & Morishita, R. (2017). HGF gene therapy for therapeutic angiogenesis in peripheral artery disease. In *Therapeutic Angiogenesis* (pp. 133-144). Springer, Singapore.
- Mylonis, I., Lakka, A., Tsakalof, A., & Simos, G. (2010). The dietary flavonoid kaempferol effectively inhibits HIF-1 activity and hepatoma cancer cell viability under hypoxic conditions. *Biochemical and biophysical research communications*, 398(1), 74-78.
- Naoyo, N., Hirohisa, Y., Takashi, N., Toshiharu, K., & Masamichi, K. (2006). Angiogenesis in cancer. *Vasc Health Risk Manag*, 2(3), 213-219.

- Napione, L., Alvaro, M., & Bussolino, F. (2017). Vegf-mediated signal transduction in tumor angiogenesis. *Physiol. Pathol. Angiogenes. Signal. Mech. Target. Ther*, 227.
- Nedji, N., & Loucif-Ayad, W. (2014). Antimicrobial activity of Algerian propolis in foodborne pathogens and its quantitative chemical composition. *Asian Pacific Journal of Tropical Disease*, 4(6), 433-437.
- Nelson, A. R., Fingleton, B., Rothenberg, M. L., & Matrisian, L. M. (2000). Matrix metalloproteinases: biologic activity and clinical implications. *Journal of clinical oncology*, 18(5), 1135-1135.
- Novellademunt, L., Antas, P., & Li, V. S. (2015). Targeting Wnt signaling in colorectal cancer. A review in the theme: cell signaling: proteins, pathways and mechanisms. *American Journal of Physiology-Cell Physiology*, 309(8), C511-C521.
- Oak, M. H., El Bedoui, J., & Schini-Kerth, V. B. (2005). Antiangiogenic properties of natural polyphenols from red wine and green tea. *The Journal of nutritional biochemistry*, 16(1), 1-8.
- Ohta, T., Kunimasa, K., Kobayashi, T., Sakamoto, M., & Kaji, K. (2008). Propolis suppresses tumor angiogenesis by inducing apoptosis in tube-forming endothelial cells. *Bioscience, biotechnology, and biochemistry*, 0808011016-0808011016.
- Ok, C. Y., Woda, B. A., & Kurian, E. (2018). *The Pathology of Cancer*.
- Olver, T. D., Laughlin, M. H., & Padilla, J. (2019). Exercise and vascular insulin sensitivity in skeletal muscle and brain. *Exercise and sport sciences reviews*, 47(2), 66.
- Orsatti, C. L., Missima, F., Pagliarone, A. C., & Sforcin, J. M. (2010). Th1/Th2 cytokines' expression and production by propolis-treated mice. *Journal of Ethnopharmacology*, 129(3), 314-318.
- Orso, F., Quirico, L., Dettori, D., Coppo, R., Virga, F., Ferreira, L. C., ... & Taverna, D. (2020, February). Role of miRNAs in tumor and endothelial cell interactions during tumor progression. In *Seminars in cancer biology* (Vol. 60, pp. 214-224). Academic Press.
- Ota, C., Unterkircher, C., Fantinato, V., & Shimizu, M. T. (2001). Antifungal activity of propolis on different species of *Candida*. *Mycoses*, 44(9-10), 375-378.
- Panche, A. N., Diwan, A. D., & Chandra, S. R. (2016). Flavonoids: an overview. *Journal of nutritional science*, 5.
- Panche, A. N., Diwan, A. D., & Chandra, S. R. (2016). Flavonoids: an overview. *Journal of nutritional science*, 5.
- Pandey, M. K., Gupta, S. C., Nabavizadeh, A., & Aggarwal, B. B. (2017, October). Regulation of cell signaling pathways by dietary agents for cancer prevention and treatment. In *Seminars in Cancer Biology* (Vol. 46, pp. 158-181).
- Pandya, P., Orgaz, J. L., & Sanz-Moreno, V. (2017). Modes of invasion during tumour dissemination. *Molecular oncology*, 11(1), 5-27.
- Paňková, K., Rösel, D., Novotný, M., & Brábek, J. (2010). The molecular mechanisms of transition between mesenchymal and amoeboid invasiveness in tumor cells. *Cellular and molecular life sciences*, 67(1), 63-71.
- Papetti, M., & Herman, I. M. (2002). Mechanisms of normal and tumor-derived angiogenesis. *American journal of physiology. Cell physiology*, 282(5), C947-C970.

- Parikh, S. M. (2017). The angiopoietin-Tie2 signaling axis in systemic inflammation. *Journal of the American Society of Nephrology*, 28(7), 1973-1982.
- Park, J. J., Hwang, S. J., Park, J. H., & Lee, H. J. (2015). Chlorogenic acid inhibits hypoxia-induced angiogenesis via down-regulation of the HIF-1 α /AKT pathway. *Cellular Oncology*, 38(2), 111-118.
- Park, Y. K., Alencar, S. M., & Aguiar, C. L. (2002). Botanical origin and chemical composition of Brazilian propolis. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 50(9), 2502-2506.
- Patel, S. (2016). Emerging adjuvant therapy for cancer: propolis and its constituents. *Journal of dietary supplements*, 13(3), 245-268.
- Peng, L., Yang, S., Cheng, YJ, Chen, F., Pan, S., et Fan, G. (2012). Activité antifongique et mode d'action de la pinocembrine de la propolis contre *Penicillium italicum*. *Food Science and Biotechnology*, 21 (6), 1533-1539.
- Piccinelli, A. L., Mencherini, T., Celano, R., Mouhoubi, Z., Tamendjari, A., Aquino, R. P., & Rastrelli, L. (2013). Chemical Composition and Antioxidant Activity of Algerian Propolis. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 61(21), 5080–5088.
- Poluzzi, C., Iozzo, R. V., & Schaefer, L. (2016). Endostatin and endorepellin: a common route of action for similar angiostatic cancer avengers. *Advanced drug delivery reviews*, 97, 156-173.
- Popova, M. P., Graikou, K., Chinou, I., & Bankova, V. S. (2010). GC-MS profiling of diterpene compounds in Mediterranean propolis from Greece. *Journal of agricultural and food chemistry*, 58(5), 3167-3176.
- Popova, M., Dimitrova, R., Al-Lawati, H. T., Tsvetkova, I., Najdenski, H., & Bankova, V. (2013). Omani propolis: chemical profiling, antibacterial activity and new propolis plant sources. *Chemistry Central Journal*, 7(1), 1-8.
- Popova, M., Trusheva, B., Antonova, D., Cutajar, S., Mifsud, D., Farrugia, C., ... & Bankova, V. (2011). The specific chemical profile of Mediterranean propolis from Malta. *Food Chemistry*, 126(3), 1431-1435.
- Premratanachai, P., & Chanchao, C. (2014). Review of the anticancer activities of bee products. *Asian Pacific journal of tropical biomedicine*, 4(5), 337-344.
- Przybyłek, I., & Karpiński, T. M. (2019). Antibacterial properties of propolis. *Molecules*, 24(11), 2047.
- Quintero-Fabián, S., Arreola, R., Becerril-Villanueva, E., Torres-Romero, J. C., Arana-Argáez, V. E., Lara-Riegos, J., ... & Alvarez Sanchez, M. E. (2019). Role of matrix metalloproteinases in angiogenesis and cancer. *Frontiers in oncology*, 9, 1370.
- Rak, J. (2018). Vascular Growth in Health and Disease. In *Hematology* (pp. 152-162). Elsevier.
- Ramis-Conde, I., Drasdo, D., Anderson, A. R., & Chaplain, M. A. (2008). Modeling the influence of the E-cadherin- β -catenin pathway in cancer cell invasion: a multiscale approach. *Biophysical journal*, 95(1), 155-165.

- 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.
- Raza, S. L., & Cornelius, L. (2000). Matrix metalloproteinases and their native or pharmacologic inhibitors. *Advances in dermatology*, 16.
- Razidlo, G. L., Schroeder, B., Chen, J., Billadeau, D. D., & McNiven, M. A. (2014). Vav1 as a central regulator of invadopodia assembly. *Current Biology*, 24(1), 86-93.
- Ridley, A. J. (2011). Life at the leading edge. *Cell*, 145(7), 1012-1022.
- Righi, A. A., Alves, T. R., Negri, G., Marques, L. M., Breyer, H., & Salatino, A. (2011). Brazilian red propolis: unreported substances, antioxidant and antimicrobial activities. *Journal of the Science of Food and Agriculture*, 91(13), 2363-2370.
- Rouwkema, J., & Khademhosseini, A. (2016). Vascularization and Angiogenesis in Tissue Engineering: Beyond Creating Static Networks. *Trends in biotechnology*, 34(9), 733–745.
- Rust, R., Gantner, C., & Schwab, M. E. (2019). Pro-and antiangiogenic therapies: current status and clinical implications. *The FASEB Journal*, 33(1), 34-48.
- Rzepecka-Stojko, A., Kabała-Dzik, A., Moździerz, A., Kubina, R., Wojtyczka, R. D., Stojko, R., ... & Stojko, J. (2015). Caffeic acid phenethyl ester and ethanol extract of propolis induce the complementary cytotoxic effect on triple-negative breast cancer cell lines. *Molecules*, 20(5), 9242-9262.
- Saavedra, N., Cuevas, A., Cavalcante, M. F., Dörr, F. A., Saavedra, K., Zambrano, T., ... & Salazar, L. A. (2016). Polyphenols from chilean propolis and pinocembrin reduce MMP-9 gene expression and activity in activated macrophages. *BioMed Research International*, 2016.
- Salinas-Vera, Y. M., Marchat, L. A., Gallardo-Rincón, D., Ruiz-García, E., Echavarría-Zepeda, R., & López-Camarillo, C. (2019). AngiomiRs: MicroRNAs driving angiogenesis in cancer. *International journal of molecular medicine*, 43(2), 657-670.
- Sarkar, J., Nandy, S. K., Chowdhury, A., Chakraborti, T., & Chakraborti, S. (2016). Inhibition of MMP-9 by green tea catechins and prediction of their interaction by molecular docking analysis. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 84, 340-347.
- Sayre, C. L., Takemoto, J. K., Martinez, S. E., & Davies, N. M. (2013). Chiral analytical method development and application to pre-clinical pharmacokinetics of pinocembrin. *Biomedical Chromatography*, 27(6), 681-684.
- Schenk, S., & Quaranta, V. (2003). Tales from the crypt [ic] sites of the extracellular matrix. *Trends in cell biology*, 13(7), 366-375.
- Scott, R. W., Crighton, D., & Olson, M. F. (2011). Modeling and imaging 3-dimensional collective cell invasion. *JoVE (Journal of Visualized Experiments)*, (58), e3525.
- Segueni, N., Magid, A. A., Decarme, M., Rhouati, S., Lahouel, M., Antonicelli, F., ... & Hornebeck, W. (2011). Inhibition of stromelysin-1 by caffeic acid derivatives from a propolis sample from Algeria. *Planta medica*, 77(10), 999-1004.
- Seifert, S., & Sontheimer, H. (2014). Bradykinin enhances invasion of malignant glioma into the brain parenchyma by inducing cells to undergo amoeboid migration. *The Journal of physiology*, 592(22), 5109-5127.

- Semenza, G. L. (2016). Targeting hypoxia-inducible factor 1 to stimulate tissue vascularization. *Journal of investigative medicine*, 64(2), 361-363.
- Semi, K., Matsuda, Y., Ohnishi, K., & Yamada, Y. (2013). Cellular reprogramming and cancer development. *International journal of cancer*, 132(6), 1240-1248.
- Seyfried, T. N., & Shelton, L. M. (2010). Cancer as a metabolic disease. *Nutrition & metabolism*, 7(1), 7
- Sforcin, J. M. (2007). Propolis and the immune system: a review. *Journal of ethnopharmacology*, 113(1), 1-14.
- Sforcin, J. M. (2016). Biological properties and therapeutic applications of propolis. *Phytotherapy research*, 30(6), 894-905.
- Shabbir, A., Rashid, M., & Tipu, H. N. (2016). Propolis, a hope for the future in treating resistant periodontal pathogens. *Cureus*, 8(7).
- Shang, H., Bhagavathula, A. S., Aldhaleei, W. A., Rahmani, J., Karam, G., Rinaldi, G., ... & Yuan, Q. (2020). Effect of propolis supplementation on C-reactive protein levels and other inflammatory factors: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Journal of King Saud University-Science*, 32(2), 1694-1701.
- Shanmugam, M. K., Warriar, S., Kumar, A. P., Sethi, G., & Arfuso, F. (2017). Potential role of natural compounds as anti-angiogenic agents in cancer. *Current vascular pharmacology*, 15(6), 503-519.
- Shi, Z., Chen, Q., Li, C., Wang, L., Qian, X., Jiang, C., ... & Jiang, T. (2014). MiR-124 governs glioma growth and angiogenesis and enhances chemosensitivity by targeting R-Ras and N-Ras. *Neuro-oncology*, 16(10), 1341-1353.
- Shih, W., & Yamada, S. (2012). N-cadherin as a key regulator of collective cell migration in a 3D environment. *Cell adhesion & migration*, 6(6), 513-517.)
- Shih, Y. W. (2017). Apigenin Regulates Matrix Metalloproteinase-2/9 And Rho Gtpase Family through FAK Signal to Reduce Breast Cancer MCF-7 Cells Metastasis. *Int J Biotech & Bioeng*, 3(7), 258-267.
- Shinmei, Y., Yano, H., Kagawa, Y., Izawa, K., Akagi, M., Inoue, T., & Kamei, C. (2009). Effect of Brazilian propolis on sneezing and nasal rubbing in experimental allergic rhinitis of mice. *Immunopharmacology and immunotoxicology*, 31(4), 688-693.
- Shoeibi, S., Mozdziak, P., & Mohammadi, S. (2018). Important signals regulating coronary artery angiogenesis. *Microvascular research*, 117, 1-9.
- Siheri, W., Alenezi, S., Tusiimire, J., & Watson, D. G. (2017). The chemical and biological properties of propolis. In *Bee Products-Chemical and Biological Properties* (pp. 137-178). Springer, Cham.
- Silici, S., Ünlü, M., & Vardar-Ünlü, G. (2007). Antibacterial activity and phytochemical evidence for the plant origin of Turkish propolis from different regions. *World Journal of Microbiology and Biotechnology*, 23(12), 1797-1803.
- Silva, L. M. D., Souza, P. D., Jaouni, S. K. A., Harakeh, S., Golbabapour, S., & de Andrade, S. F. (2018). Propolis and its potential to treat gastrointestinal disorders. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 2018.

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.

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.

Sleeman, J., & Steeg, P. S. (2010). Cancer metastasis as a therapeutic target. *European journal of cancer*, 46(7), 1177-1180.

Soltani, E. K., Mokhnache, K., & Charef, N. (2020). Polyphenol Contents and Antioxidant Activity of Ethanolic and Aqueous Algerian Propolis Extracts (Region of Serdj el ghoul). *Journal of Drug Delivery and Therapeutics*, 10(1), 1-4.

Somarelli, J. A., Gardner, H., Cannataro, V. L., Gunady, E. F., Boddy, A. M., Johnson, N. A., ... & Ciccarelli, F. D. (2020). Molecular biology and evolution of cancer: from discovery to action. *Molecular Biology and Evolution*, 37(2), 320-326.

Song, W., Zhao, X., Xu, J., & Zhang, H. (2017). Quercetin inhibits angiogenesis-mediated human retinoblastoma growth by targeting vascular endothelial growth factor receptor. *Oncology Letters*, 14(3), 3343-3348.

Spano, D., Heck, C., De Antonellis, P., Christofori, G., & Zollo, M. (2012, June). Molecular networks that regulate cancer metastasis. In *Seminars in cancer biology* (Vol. 22, No. 3, pp. 234-249). Academic Press.

Stipp, C. S. (2010). Laminin-binding integrins and their tetraspanin partners as potential antimetastatic targets. *Expert reviews in molecular medicine*, 12.)

Šturm, L., & Ulrih, N. P. (2019). Advances in the Propolis Chemical Composition between 2013 and 2018: A Review. *eFood*, 1(1), 24-37.

Sun, D., Lu, J., Luo, Z., Zhang, L., Liu, P., & Chen, Z. (2018). Competitive electrochemical platform for ultrasensitive cytosensing of liver cancer cells by using nanotetrahedra structure with rolling circle amplification. *Biosensors and Bioelectronics*, 120, 8-14.

Sun, F., Zheng, Z., Lan, J., Li, X., Li, M., Song, K., & Wu, X. (2019). New micelle myricetin formulation for ocular delivery: improved stability, solubility, and ocular anti-inflammatory treatment. *Drug delivery*, 26(1), 575-585.

Sung, H. Y., Yang, S. D., Ju, W., & Ahn, J. H. (2017). Aberrant epigenetic regulation of GABRP associates with aggressive phenotype of ovarian cancer. *Experimental & molecular medicine*, 49(5), e335-e335.

Suzuki, J. I., Shimamura, M., Suda, H., Wakayama, K., Kumagai, H., Ikeda, Y., ... & Morishita, R. (2016). Current therapies and investigational drugs for peripheral arterial disease. *Hypertension Research*, 39(4), 183-191.

Tan, J. Y., Chen, X. Q., Kang, B. J., Qin, Z. X., Chen, J. H., Hu, R. D., & Wu, L. C. (2018). Myricetin protects against lipopolysaccharide-induced disseminated intravascular coagulation by anti-inflammatory and anticoagulation effect. *Asian Pacific Journal of Tropical Medicine*, 11(3), 255.

Tanabe, K., Sato, Y., & Wada, J. (2018). Endogenous antiangiogenic factors in chronic kidney disease: potential biomarkers of progression. *International journal of molecular sciences*, 19(7), 1859.

- Tang, Q., Ji, F., Guo, J., Wang, J., Li, Y., & Bao, Y. (2016). Directional modification of chrysin for exerting apoptosis and enhancing significantly anti-cancer effects of 10-hydroxy camptothecin. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 82, 693-703.
- Terabayashi, T., & Hanada, K. (2018). Genome instability syndromes caused by impaired DNA repair and aberrant DNA damage responses. *Cell biology and toxicology*, 34(5), 337-350.
- Thiery, J. P. (2002). Epithelial–mesenchymal transitions in tumour progression. *Nature Reviews Cancer*, 2(6), 442-454.
- Tjomsland, V., Pomianowska, E., Aasrum, M., Sandnes, D., Verbeke, C. S., & Gladhaug, I. P. (2016). Profile of MMP and TIMP Expression in Human Pancreatic Stellate Cells: Regulation by IL-1 α and TGF β and Implications for Migration of Pancreatic Cancer Cells. *Neoplasia (New York, N.Y.)*, 18(7), 447–456.
- Tohtong, R., Phattarasakul, K., Jiraviriyakul, A., & Sutthiphongchai, T. (2003). Dependence of metastatic cancer cell invasion on MLCK-catalyzed phosphorylation of myosin regulatory light chain. *Prostate Cancer and Prostatic Diseases*, 6(3), 212-216.
- Tolba, M. F., Esmat, A., Al-Abd, A. M., Azab, S. S., Khalifa, A. E., Mosli, H. A., ... & Abdel-Naim, A. B. (2013). Caffeic acid phenethyl ester synergistically enhances docetaxel and paclitaxel cytotoxicity in prostate cancer cells. *IUBMB life*, 65(8), 716-729.
- Tournaire, R., Simon, M. P., Noble, F. L., Eichmann, A., England, P., & Pouyssegur, J. (2004). A short synthetic peptide inhibits signal transduction, migration and angiogenesis mediated by Tie2 receptor. *EMBO reports*, 5(3), 262-267.
- Touzani, S., Embaslat, W., Imtara, H., Kmail, A., Kadan, S., Zaid, H., ... & Saad, B. (2019). In Vitro Evaluation of the Potential Use of Propolis as a Multitarget Therapeutic Product: Physicochemical Properties, Chemical Composition, and Immunomodulatory, Antibacterial, and Anticancer Properties. *BioMed Research International*, 2019.
- Tsuchiya, I., Hosoya, T., Ushida, M., Kunimasa, K., Ohta, T., & Kumazawa, S. (2013). Nymphaeol-A isolated from Okinawan propolis suppresses angiogenesis and induces caspase-dependent apoptosis via inactivation of survival signals. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 2013.
- Turan, I., Demir, S., Misir, S., Kilinc, K., Mentese, A., Aliyazicioglu, Y., & Deger, O. (2015). Cytotoxic effect of Turkish propolis on liver, colon, breast, cervix and prostate cancer cell lines. *Tropical Journal of Pharmaceutical Research*, 14(5), 777-782.
- TykhomyroV, A. A., ZherNoSekoV, D. D., & GrINeNko, T. V. Plasminogen modulates formation and release of Platelet angiogenic regulators.
- Uehata, M., Ishizaki, T., Satoh, H., Ono, T., Kawahara, T., Morishita, T., ... & Narumiya, S. (1997). Calcium sensitization of smooth muscle mediated by a Rho-associated protein kinase in hypertension. *Nature*, 389(6654), 990-994.
- Valente, M. J., Baltazar, A. F., Henrique, R., Estevinho, L., & Carvalho, M. (2011). Biological activities of Portuguese propolis: protection against free radical-induced erythrocyte damage and inhibition of human renal cancer cell growth in vitro. *Food and Chemical Toxicology*, 49(1), 86-92.
- van Kempen, L. C., & Leenders, W. P. (2006). Tumours can adapt to anti-angiogenic therapy depending on the stromal context: lessons from endothelial cell biology. *European journal of cell biology*, 85 (2), 61-68.

- van Zijl, F., Krupitza, G., & Mikulits, W. (2011). Initial steps of metastasis: cell invasion and endothelial transmigration. *Mutation Research/Reviews in Mutation Research*, 728(1-2), 23-34.
- Vargas, A. J., & Burd, R. (2010). Hormesis and synergy: pathways and mechanisms of quercetin in cancer prevention and management. *Nutrition reviews*, 68(7), 418-428.
- Veiseh, O., Kievit, F. M., Ellenbogen, R. G., & Zhang, M. (2011). Cancer cell invasion: treatment and monitoring opportunities in nanomedicine. *Advanced drug delivery reviews*, 63(8), 582-596.
- Veloz, J. J., Saavedra, N., Lillo, A., Alvear, M., Barrientos, L., & Salazar, L. A. (2015). Antibiofilm activity of Chilean propolis on *Streptococcus mutans* is influenced by the year of collection. *BioMed research international*, 2015.
- Wang, X., Lu, H., Urvalek, A. M., Li, T., Yu, L., Lamar, J., ... & Zhao, J. (2011). KLF8 promotes human breast cancer cell invasion and metastasis by transcriptional activation of MMP9. *Oncogene*, 30(16), 1901-1911.
- Wang, Y., Wang, L., Chen, C., & Chu, X. (2018). New insights into the regulatory role of microRNA in tumor angiogenesis and clinical implications. *Molecular cancer*, 17(1), 22.
- Wang, Z., Dabrosin, C., Yin, X., Fuster, M. M., Arreola, A., Rathmell, W. K., ... & Chen, Y. C. (2015, December). Broad targeting of angiogenesis for cancer prevention and therapy. In *Seminars in cancer biology* (Vol. 35, pp. S224-S243). Academic Press.
- Watanabe, M. A. E., Amarante, M. K., Conti, B. J., & Sforcin, J. M. (2011). Cytotoxic constituents of propolis inducing anticancer effects: a review. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, 63(11), 1378-1386.
- Wilkinson, S., Paterson, H. F., & Marshall, C. J. (2005). Cdc42–MRCK and Rho–ROCK signalling cooperate in myosin phosphorylation and cell invasion. *Nature cell biology*, 7(3), 255-261.
- Wu, J., Omene, C., Karkoszka, J., Bosland, M., Eckard, J., Klein, C. B., & Frenkel, K. (2011). Caffeic acid phenethyl ester (CAPE), derived from a honeybee product propolis, exhibits a diversity of anti-tumor effects in pre-clinical models of human breast cancer. *Cancer letters*, 308(1), 43-53.
- Xia, Y., Lian, S., Khoi, P. N., Yoon, H. J., Joo, Y. E., Chay, K. O., ... & Do Jung, Y. (2015). Chrysin inhibits tumor promoter-induced MMP-9 expression by blocking AP-1 via suppression of ERK and JNK pathways in gastric cancer cells. *PloS one*, 10(4), e0124007.
- Xu, D., Jin, J., Yu, H., Zhao, Z., Ma, D., Zhang, C., & Jiang, H. (2017). Chrysin inhibited tumor glycolysis and induced apoptosis in hepatocellular carcinoma by targeting hexokinase-2. *Journal of Experimental & Clinical Cancer Research*, 36(1), 1-11.
- Xu, Z., Jiang, Y., Steed, H., Davidge, S., & Fu, Y. (2010). TGF β and EGF synergistically induce a more invasive phenotype of epithelial ovarian cancer cells. *Biochemical and biophysical research communications*, 401(3), 376-381
- Xuan, H., Zhao, J., Miao, J., Li, Y., Chu, Y., & Hu, F. (2011). Effect of Brazilian propolis on human umbilical vein endothelial cell apoptosis. *Food and chemical toxicology*, 49(1), 78-85.
- Yadav, L., Puri, N., Rastogi, V., Satpute, P., & Sharma, V. (2015). Tumour angiogenesis and angiogenic inhibitors: a review. *Journal of clinical and diagnostic research: JCDR*, 9(6), XE01.

- Yamazaki, D., Kurisu, S., & Takenawa, T. (2009). Involvement of Rac and Rho signaling in cancer cell motility in 3D substrates. *Oncogene*, 28(13), 1570-1583.
- Yang, B., Huang, J., Xiang, T., Yin, X., Luo, X., Huang, J., ... & Ren, G. (2014). 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.
- Yang, J. G., Wang, L. L., & Ma, D. C. (2018). Effects of vascular endothelial growth factors and their receptors on megakaryocytes and platelets and related diseases. *British Journal of Haematology*, 180(3), 321-334.
- Yang, J., Antin, P., Berx, G., Blanpain, C., Brabletz, T., Bronner, M., ... & Dedhar, S. (2020). Guidelines and definitions for research on epithelial–mesenchymal transition. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, 1-12.
- Yarana, C., & St Clair, D. K. (2017). Chemotherapy-induced tissue injury: an insight into the role of extracellular vesicles-mediated oxidative stress responses. *Antioxidants*, 6(4), 75.
- Ye, X., & Weinberg, R. A. (2015). Epithelial–mesenchymal plasticity: a central regulator of cancer progression. *Trends in cell biology*, 25(11), 675-686.
- Yilmaz, M., & Christofori, G. (2010). Mechanisms of motility in metastasizing cells. *Molecular cancer research*, 8(5), 629-642.
- Yu, Q., & Stamenkovic, I. (2000). Cell surface-localized matrix metalloproteinase-9 proteolytically activates TGF- β and promotes tumor invasion and angiogenesis. *Genes & development*, 14(2), 163-176.
- Yuan-Wei ,S., Shang-Tao, C., Ming-Der ,S. (2017) Apigenin regulates matrix metalloproteinase-2/9 and Rho GTPase family through FAK signal to reduce breast cancer MCF-7 cells metastasis. 3(7), 249-258
- Yufei, Z., Yuqi, W., Binyue, H., Lingchen, T., Xi, C., Hoffelt, D., & Fuliang, H. (2020). Chrysin Inhibits Melanoma Tumor Metastasis via Interfering with the FOXM1/ β -Catenin Signaling. *Journal of agricultural and food chemistry*, 68(35), 9358–9367.
- Zabaiou, N., Fouache, A., Trousson, A., Baron, S., Zellagui, A., Lahouel, M., & Lobaccaro, J. M. A. (2017). Biological properties of propolis extracts: Something new from an ancient product. *Chemistry and physics of lipids*, 207, 214-222.
- Zabaiou, N., Fouache, A., Trousson, A., Buñay-Noboa, J., Marceau, G., Sapin, V., ... & Lobaccaro, J. M. A. (2019). Ethanolic extract of Algerian propolis decreases androgen receptor transcriptional activity in cultured LNCaP cells. *The Journal of steroid biochemistry and molecular biology*, 189, 108-115.
- Zaidel-Bar, R., & Geiger, B. (2010). The switchable integrin adhesome. *Journal of cell science*, 123(9), 1385-1388.
- Zamir, E., & Geiger, B. (2001). Molecular complexity and dynamics of cell-matrix adhesions. *Journal of cell science*, 114(20), 3583-3590.
- Zancanela, D. C., Herculano, R. D., Funari, C. S., Marcos, C. M., Almeida, A. M. F., & Guastaldi, A. C. (2017). Physical, chemical and antimicrobial implications of the association of propolis with a natural rubber latex membrane. *Materials Letters*, 209, 39-42.

- Zhang, L., Lv, Z., Xu, J., Chen, C., Ge, Q., Li, P., Wei, D., Wu, Z., & Sun, X. (2018). MicroRNA-134 inhibits osteosarcoma angiogenesis and proliferation by targeting the VEGFA/VEGFR1 pathway. *The FEBS journal*, 285(7), 1359–1371.
- Zhang, W., Tang, B., Huang, Q., & Hua, Z. (2013). Galangin inhibits tumor growth and metastasis of B16F10 melanoma. *Journal of cellular biochemistry*, 114(1), 152-161.
- Zheng, Y. Z., Deng, G., Liang, Q., Chen, D. F., Guo, R., & Lai, R. C. (2017). Antioxidant activity of quercetin and its glucosides from propolis: A theoretical study. *Scientific reports*, 7(1), 1-11.
- Zhou, X. L., Yang, J., Qu, X. J., Meng, J., Miao, R. R., & Cui, S. X. (2019). M10, a Myricetin-3-ObD-lactose sodium salt, prevents ulcerative colitis through inhibiting necroptosis in mice. *Frontiers in Pharmacology*, 11, 1458.
- Zhou, X., Yan, T., Huang, C., Xu, Z., Wang, L., Jiang, E., ... & Shang, Z. (2018). Melanoma cell-secreted exosomal miR-155-5p induce proangiogenic switch of cancer-associated fibroblasts via SOCS1/JAK2/STAT3 signaling pathway. *Journal of Experimental & Clinical Cancer Research*, 37(1), 1-15.
- Zhu, G., Liu, X., Li, H., Yan, Y., Hong, X., & Lin, Z. (2018). Kaempferol inhibits proliferation, migration, and invasion of liver cancer HepG2 cells by down-regulation of microRNA-21. *International Journal of Immunopathology and Pharmacology*, 32, 2058738418814341.
- Zhuang, G., Wu, X., Jiang, Z., Kasman, I., Yao, J., Guan, Y., ... & Ferrara, N. (2012). Tumour-secreted miR-9 promotes endothelial cell migration and angiogenesis by activating the JAK-STAT pathway. *The EMBO journal*, 31(17), 3513-3523.
- Zielińska-Przyjemska, M., Kaczmarek, M., Krajka-Kuźniak, V., Łuczak, M., & Baer-Dubowska, W. (2017). The effect of resveratrol, its naturally occurring derivatives and tannic acid on the induction of cell cycle arrest and apoptosis in rat C6 and human T98G glioma cell lines. *Toxicology In Vitro*, 43, 69-75.
- Zou, W. W., & Xu, S. P. (2018). Galangin inhibits the cell progression and induces cell apoptosis through activating PTEN and Caspase-3 pathways in retinoblastoma. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 97, 851-863.

Recherche sur l'effet de la propolis et de ses composés bioactifs les plus importants sur l'angiogenèse, la migration et l'invasion tumorale.

Résumé

L'angiogenèse, la migration et l'invasion sont les processus qui permettent aux cellules tumorales de survivre et de se disséminer, de résister et de former des métastases. L'inhibition thérapeutique de leurs mécanismes constitue une bonne stratégie d'inhibition de la progression tumorale. Plusieurs molécules ont déjà été développées mais il se trouve qu'il y ait toujours des problèmes de résistance et de toxicité. Il est donc indispensable de chercher de nouvelles molécules plus efficaces. Le but de ce travail est de faire une recherche sur les effets de la propolis et de ses composés bioactifs les plus importants, sur l'angiogenèse, la migration et l'invasion tumorale. Nous avons constaté que la propolis et ses polyphénols ont un pouvoir cytotoxique agissant sur les différentes voies de signalisation. Ils inhibent l'angiogenèse, la migration et l'invasion tumorale par des mécanismes différents en agissant sur diverses cibles moléculaires comme le VEGF, le HIF-1 α , le TGF- β 1, la MMP, la cadhérine, la kinase ERK 1/2 et la voie de signalisation Akt. Cette recherche a montré que la propolis pourrait être la source idéale pour la recherche de nouvelles molécules à effet anti-angiogénique et anti-invasion.

Mots clés : Angiogenèse, Migration, Invasion, Propolis, Composés bioactifs, polyphénols.

Abstract

Angiogenesis, migration, and invasion are the processes that allow tumor cells to survive and spread, resist and metastasize. Therapeutic inhibition of these mechanisms is a good strategy for inhibiting tumor progression. Several molecules have already been developed, but it turns out that there are still problems of resistance and toxicity. It is therefore essential to look for new more efficient molecules. The aim of this work is to research the effects of propolis and its most important bioactive compounds on angiogenesis, migration and tumor invasion. Researches show that propolis and its polyphenols have cytotoxic activity acting on the different signaling pathways. They inhibit angiogenesis, migration and tumor invasion by different mechanisms by acting on various molecular targets such as VEGF, HIF-1 α , TGF- β 1, MMP, cadherin, ERK 1/2 kinase and the Akt signaling pathway. This work has shown that propolis could be the ideal source for researching new molecules with anti-angiogenic and anti-invasion effects.

Keywords: Angiogenesis, Migration, Invasion, Propolis, Bioactive compounds, polyphenols.

الملخص

تكون الأوعية الدموية الجديدة، والهجرة، والغزو هي العمليات التي تسمح للخلايا السرطانية بالبقاء والانتشار والمقاومة و الإنبيثات. التثبيط العلاجي لهذه الآليات هو إستراتيجية جيدة لمنع تطور الورم. تم بالفعل تطوير العديد من الجزيئات ولكن اتضح أنه لا تزال هناك مشاكل في المقاومة والسمية. لذلك من الضروري البحث عن جزيئات جديدة أكثر كفاءة. الهدف من هذه الدراسة هو البحث عن تأثير العكبر و مكوناته النشطة بيولوجيًا الأكثر أهمية، على تكون الأوعية الدموية الجديدة، الهجرة، والغزو. أظهرت الدراسات المختلفة أن العكبر و البوليفينول لها قوة سامة للخلايا تعمل على مسارات الإشارات المختلفة. إنها تمنع تولد الأوعية، والهجرة، وغزو الورم بآليات مختلفة من خلال العمل على أهداف جزيئية مختلفة مثل VEGF و HIF-1 α و TGF- β 1 و MMP و cadherin و ERK 1/2 كيناز والمسار Akt. أظهر هذا العمل أن العكبر يمكن أن يكون المصدر المثالي للبحث عن جزيئات جديدة ذات تأثيرات مضادة لتولد الأوعية ومضادة للغزو.

الكلمات المفتاحية: تولد الأوعية، الهجرة، الغزو، العكبر، المكونات النشطة بيولوجيًا، البوليفينول.

Introduction

Chapitre I :
Angiogenèse, migration et
invasion tumorales

Chapitre II :
Propolis (composition et
activités biologiques)

Chapitre III :
Effet de la propolis et de ses
composés bioactifs, les
polyphénols, contre
l'angiogenèse, la migration et
l'invasion tumorale

Conclusion et perspectives

*Références
bibliographiques*