

Les modulations de l'environnement tumoral cancéreux par la propolis : intérêt thérapeutique en oncologie intégrative



► Dr Lilian Ceballos, pharmacologue, Pradelles-Cabardès



► Pr Henri Joyeux, professeur honoraire de cancérologie et chirurgie digestive, Montpellier

EN RÉSUMÉ

La propolis suscite un intérêt croissant des chercheurs et des cliniciens dans des domaines thérapeutiques variés puisqu'elle présente de multiples activités thérapeutiques et une innocuité importante. En particulier, son activité anticancéreuse fait l'objet de nombreuses publications qui permettent d'élucider les mécanismes par lesquels la propolis interfère avec le processus de carcinogenèse et le développement tumoral. Cette activité antitumorale de la propolis trouve un champ d'application aussi bien dans le cadre de la chimioprévention des tumeurs que dans leur traitement.

Il est généralement accepté que le développement d'une tumeur repose sur une reprogrammation métabolique des cellules tumorales qui affecte plus de 100 gènes impliqués dans l'angiogenèse, la migration et la survie cellulaire, le métabolisme énergétique et la réponse immunitaire. En fait, la prolifération rapide des cellules tumorales et l'altération de leur métabolisme glucidique créent un environnement hétérogène caractérisé par des zones d'hypoxie relative et de faible disponibilité en nutriments au centre de la tumeur qui se nécrose, et des zones mieux oxygénées et nourries à la périphérie. La plasticité des cellules cancéreuses leur permet d'alterner entre un métabolisme glycolytique aérobie (effet Warburg) et un métabolisme oxydatif en fonction de leurs conditions de développement. Cette plasticité est à l'origine

d'un écosystème métabolique évolutif au sein duquel une symbiose, essentielle pour la progression d'une tumeur à croissance rapide, s'établit grâce à une coopération cellulaire fondée sur la mutualisation de leurs ressources énergétiques.

Parmi ces ressources mutualisées, l'acide lactique produit par les cellules à métabolisme glycolytique sert non seulement de source énergétique aux cellules à métabolisme oxydatif, mais plus crucialement, il régule la prolifération tumorale qu'il favorise par l'inhibition des réponses immunitaires de l'hôte et l'induction de phénomène de résistance. Dans ce contexte, les effets de la propolis sur la régulation du métabolisme glucidique tumoral s'expliquent par l'inhibition du transport du lactate, l'inhibition de l'absorption et du transport du glucose mais aussi la régulation à la baisse des enzymes de la glycolyse. Cette altération du microenvironnement tumoral par la propolis neutralise les effets immunosuppresseurs du lactate et rétablit l'efficacité de la réponse immunitaire.

L'utilisation de la propolis dans le traitement des cancers peut donc compléter les thérapies conventionnelles puisque son activité interfère avec les perturbations du métabolisme glucidique et les échanges symbiotiques entre phénotypes tumoraux qui participent à l'adaptation des cellules tumorales à leur milieu, entre autres, à la résistance aux traitements anticancéreux.

Mots clés :
propolis, métabolisme tumoral, effet Warburg, modulation immunitaire, cancer, glycolyse, acide lactique ou lactate, immuno-surveillance, flavonoïdes, acide caféique, artépilline C.

Introduction

Malgré un effort de recherche ininterrompu depuis des décennies, le cancer demeure une des principales causes de mortalité, avec près de 20 millions de nouveaux cas et près de 10 millions de décès en 2022 [1]. Les cellules néoplasiques se caractérisent par la dérégulation de la prolifération cellulaire, la résistance à l'apoptose, leur capacité invasive, l'échappement à la surveillance immunitaire et l'altération de la réponse aux facteurs de croissance, qui favorisent ensemble le développement du cancer. Bien que des traitements nouveaux (hormonothérapie, immunothérapie) soient apparus en complément de la chirurgie, la chimio-

ABRÉVIATIONS :

CD4 : lymphocyte T auxiliaire	IFN : interféron
CD8 : lymphocyte T cytotoxique	VEGF : facteur de croissance de l'endothélium vasculaire
NK : natural killer ou tueurs naturels	HIF : facteur régulateur de l'hypoxie
NKT : natural killer T ou tueurs naturels T	GLUT : transporteur du glucose
IL : interleukine	MCT : transporteurs du lactate-import ou export

thérapie ou la radiothérapie, la capacité des cellules tumorales à échapper aux différentes thérapeutiques ne cesse de poser des problèmes. C'est une des raisons pour laquelle une approche intégrative qui incorpore l'utilisation de produits naturels aux outils thérapeutiques modernes trouve un intérêt croissant, d'autant plus que les patients plébiscitent cette approche.

La propolis présente de nombreuses activités pharmacologiques qui font l'objet d'études nombreuses dans le domaine de la chimoprévention et du traitement du cancer. Ces activités anticancéreuses reposent sur divers mécanismes, à savoir :

- 1 suppression de la prolifération cellulaire via l'arrêt du cycle cellulaire et via son activité immuno-modulatrice,
- 2 réduction des populations de cellules souches cancéreuses,
- 3 modulation des voies de signalisation spécifiques des oncogènes (inhibition) et des gènes suppresseurs de tumeurs (activation) avec modification épigénétique de leur expression,
- 4 effets anti-inflammatoires, anti-angiogéniques et anti-métastatiques,
- 5 induction de l'apoptose,
- 6 modulation du microenvironnement tumoral,
- 7 traitement adjuvant aux thérapies antitumorales [2].

Les recherches récentes sur la carcinogenèse montrent que l'évasion des cellules tumorales à la surveillance immunitaire et leur aptitude à neutraliser *in situ* la réponse immunitaire expliquent en grande partie les récurrences fréquentes des tumeurs et leurs capacités adaptatives qui induisent des résistances aux thérapeutiques. Le microenvironnement tumoral joue un grand rôle dans cet échappement à la réponse immunitaire : les cellules tumorales évoluent en permanence par la modification de leurs caractéristiques phénotypiques et le maintien d'une diversité phénotypique est à l'origine d'une symbiose métabolique. L'existence au sein de la tumeur de populations au métabolisme divergent soutient une coopération cellulaire entre ces différents phénotypes qui régule le microenvironnement local et adapte la prolifération tumorale à la disponibilité des nutriments en temps réel. De plus, les métabolites produits par cette symbiose tumorale inhibent les réponses immunitaires et induisent l'émergence de phénomène de résistance [3].

Des recherches récentes ont établi que la propolis neutralise les effets immunosuppresseurs du microenvironnement tumoral et rétablit l'efficacité de la réponse immunitaire : ces effets reposent sur la régulation du métabolisme glucidique tumoral par la propolis. L'utilisation de la propolis dans le traitement des cancers peut donc compléter les thérapies antitumorales puisque son activité interfère avec les perturba-

tions du métabolisme glucidique et les échanges symbiotiques entre phénotypes tumoraux qui participent à l'adaptation des cellules tumorales à leur milieu.

Le métabolisme tumoral : le lactate des cellules cancéreuses

Parmi leurs caractéristiques phénotypiques, les cellules tumorales présentent une capacité remarquable pour ajuster leur métabolisme énergétique à leur microenvironnement, ce qui constitue un mécanisme crucial de leur survie. Historiquement, l'altération du métabolisme cellulaire des lignées tumorales a été identifiée par Otto Warburg dès 1926 : les cellules tumorales ont une consommation accrue de glucose comme source énergétique, accompagnée d'une production excessive de lactate, même en présence d'oxygène. Cette glycolyse aérobie, qui se substitue aux phosphorylations oxydatives mitochondriales, a été nommée « effet Warburg » par Efraim Racker en 1972. Ce phénotype Warburg est présent dans les lignées de cancer du sein, colon, foie, col de l'utérus et cette particularité est à l'origine de la détection des tumeurs par tomographie par émission de positron (PET scan). Il utilise le 2-désoxy-D-glucose (DG) marqué au fluor 18, un sucre analogue au glucose, qui reste fixé dans la cellule après la première phosphorylation.

■ **Les cellules normales** synthétisent leur ATP via la glycolyse dans le cytoplasme (2 molécules d'ATP produites par molécule de glucose) et via les phosphorylations oxydatives dans les mitochondries (36 molécules d'ATP produites par molécule de glucose) : ainsi, les cellules normales dépendent des phosphorylations oxydatives pour la production d'ATP à partir du glucose.

■ **Les cellules cancéreuses**, quant à elles, produisent l'ATP par glycolyse et conversion du glucose en lactate. La faible efficacité énergétique des cellules tumorales pour la production d'ATP se traduit par une consommation accrue de glucose et un taux métabolique élevé [3]. Ce fait est utilisé pour vérifier l'activité métabolique d'une tumeur ou de ses métastases par le PET Scan.

Initialement, il a été proposé que la glycolyse accrue des cellules tumorales découlait d'une altération irréversible de la fonction mitochondriale : cependant, les recherches récentes montrent que les phosphorylations oxydatives persistent dans certaines cellules tumorales. C'est la disponibilité de l'oxygène qui détermine plusieurs phénotypes métaboliques au sein d'une même tumeur selon la localisation des cellules : la zone centrale souvent nécrotique se caractérise par une hypoxie relative avec des concentrations élevées de lactate contrairement à la zone périphérique plus proche des vaisseaux.



Le lactate, source d'énergie des cellules cancéreuses

Alors qu'il était considéré comme un sous-produit métabolique de la glycolyse, il est démontré aujourd'hui que le lactate peut être incorporé dans le cycle de Krebs et constituer une source d'énergie, mais agir aussi comme métabolite tumoral aux propriétés de signalisation régulatrices de la croissance tumorale [4]. L'utilisation du glucose par les cellules cancéreuses et sa conversion en lactate se traduit par l'accumulation de cet acide dans le milieu extracellulaire suite à son excrétion par des transporteurs membranaires : il s'ensuit une acidification du milieu extracellulaire (pH = 6-6,5) qui affecte les cellules du microenvironnement tumoral (cellules endothéliales, fibroblastes et macrophages associés au cancer, cellules immunitaires).

L'acide lactique joue donc un rôle prépondérant dans la progression tumorale, par la promotion de l'angiogénèse, de l'invasion tissulaire et des métastases [4]. Il affecte aussi la résistance aux traitements et les défenses immunitaires par l'acidification du microenvironnement tumoral. Il n'est donc pas surprenant que sa concentration physiologique dans le plasma et les tissus sains soit de l'ordre de 1,5-3mM [5], alors qu'elle atteint 10-30mM, voire 40 mM dans les tissus cancéreux [6] soit 10 fois plus et indique un mauvais pronostic [3, 7].

1 La symbiose métabolique entre cellules cancéreuses

Au sein de la tumeur, il existe des régions métaboliquement hétérogènes qui sont régulées par les conditions du microenvironnement avec des zones hypoxiques au centre de la tumeur et des zones mieux oxygénées à la périphérie [8]. Les cellules cancéreuses oxygénées, proche des vaisseaux sanguins, sont situées dans une zone de forte disponibilité nutritionnelle et peuvent établir une symbiose métabolique avec des cellules cancéreuses hypoxiques, coopération cellulaire essentielle pour la progression d'une tumeur à croissance rapide caractérisée par des régions hypoxiques.

Dans les tumeurs, il a été démontré que le transporteur de glucose GLUT1 et d'acide lactique MCT4 étaient exprimés dans les cellules distales hypoxiques [9]. En revanche, les cellules tumorales proches des vaisseaux sanguins expriment le transporteur de lactate MCT1. Ces différences dans la régulation de l'expression et de l'activité des transporteurs de lactate soutiennent le modèle d'une symbiose métabolique.

Par ailleurs, les cellules cancéreuses survivent en cas de pénurie de nutriments grâce à une interaction entre les cellules du microenvironnement tumoral et les cellules stromales du tissu conjonctif (fibroblastes associés au cancer). Ces fibroblastes non cancéreux dans lesquels la glycolyse aérobie a lieu, alimentent les cellules cancéreuses via le transfert de métabolites, en particulier du lactate [10]. Ainsi, des fibroblastes

non cancéreux peuvent échanger du lactate avec les cellules tumorales oxydatives qui l'utilisent comme source d'énergie via le cycle de Krebs (figure 1).

2 Rôle de l'acide lactique dans la régulation de la réponse immunitaire au cancer

Normalement, le système immunitaire a pour fonction de protéger l'organisme des pathogènes (bactéries, virus, parasites...) ou des cellules tumorales par leur détection et leur élimination. La présence de cellules tumorales déclenche l'activation de l'immunité innée et adaptative afin de maintenir l'homéostasie tissulaire [11]. Cependant, les tumeurs ont développé divers mécanismes pour échapper à la surveillance immunitaire par un constant remodelage phénotypique aux niveaux génétiques, épigénétiques et métaboliques, et ce afin de résister à l'apoptose (mort cellulaire naturelle) et de sélectionner les variants les plus adaptés.

Avec le cancer, le microenvironnement tumoral recrute les cellules immunitaires et induit les molécules qui favorisent un milieu immunosuppresseur et le développement de la masse tumorale. Les cellules tumorales sécrètent des métabolites comme le lactate qui agit en tant qu'important métabolite énergétique dans la reprogrammation métabolique du cancer. Ainsi, les concentrations élevées de lactate promeuvent l'acidose dans le microenvironnement tumoral, ce qui favorise les processus de métastase à distance de la tumeur, l'angiogénèse et l'immunosuppression qui sont associés à un pronostic clinique péjoratif [12].

3 Cellules impliquées dans la détection et l'élimination des cellules tumorales

Les cellules impliquées dans la détection et l'élimination des cellules tumorales comprennent les cellules immunologiquement compétentes : les NK (tueurs naturels), NKT (tueurs naturels T), les globules blancs macrophages, les cellules dendritiques et les lymphocytes.

■ **Les Natural Killer** induisent la destruction des cellules tumorales via leur récepteur killer KIR [14]. Les cellules tumorales pauvres en complexe MHC-I déclenchent l'activation des cellules NK et la libération des granules cytoplasmiques contenant granzyme et perforine, ce qui provoque la lyse tumorale [15]. Cependant, les cellules tumorales peuvent inhiber l'activation des cellules NK par la libération de molécules solubles qui se lient au récepteur et conduisent à l'inactivation des cellules NK [16]. De plus, la présence de lactate induit l'apoptose des cellules NK, puisque celles qui migrent vers la tumeur ne peuvent pas réguler leur pH intracellulaire, ce qui se traduit par un stress mitochondrial et leur apoptose [17].

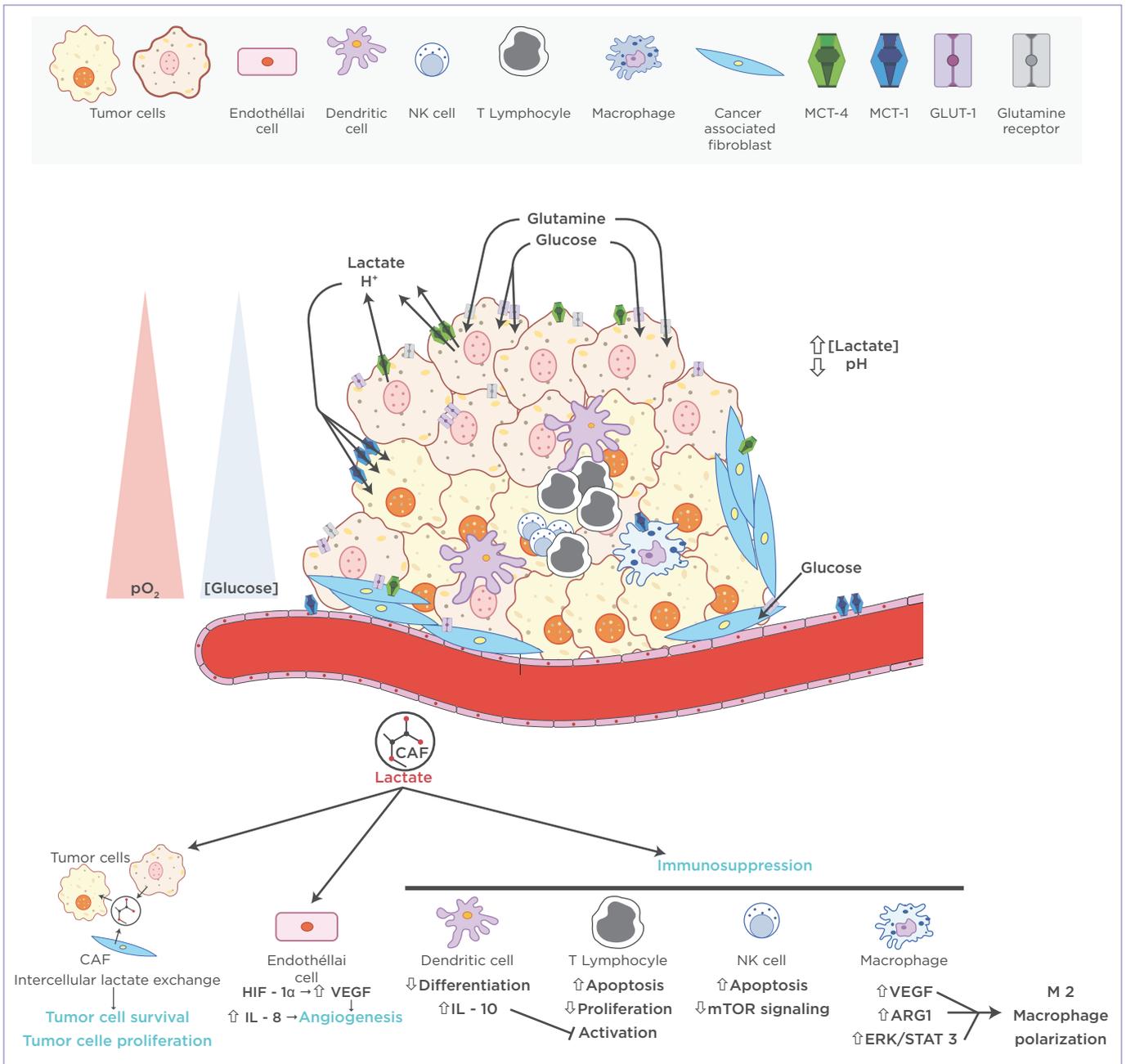
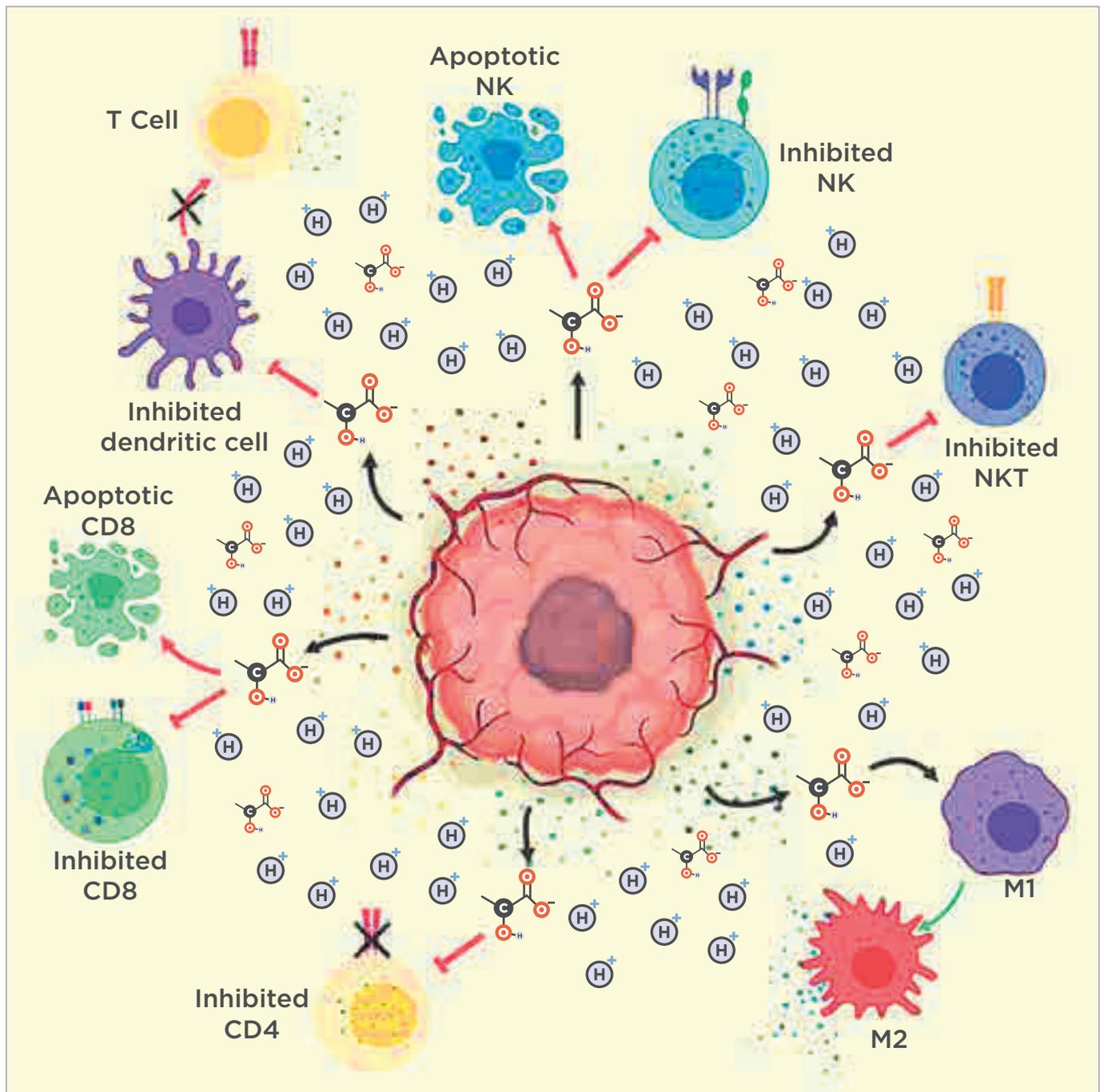


Figure 1 : symbiose métabolique. Les tumeurs solides sont caractérisées par une hétérogénéité métabolique. Les cellules tumorales glycolytiques (noyau rose) expriment préférentiellement les transporteurs GLUT-1 et MCT4 qui favorise l'importation du glucose et l'exportation du lactate. Au contraire, les cellules oxydatives (noyau orange) expriment le transporteur MCT4 qui favorise l'importation du lactate, utilisé comme source énergétique via sa conversion en pyruvate qui entre dans le cycle de Krebs dans les mitochondries. Les fibroblastes (en bleu) expriment les transporteurs GLUT-1 et MCT4 et libèrent du lactate issu de la glycolyse aérobie. Le schéma récapitule les effets du lactate sur l'angiogénèse et la réponse immunitaire. D'après [4].

■ **Les cellules NKT**, pour leur part, reconnaissent les glycolipides à la surface des cellules tumorales, ce qui libère le contenu des granules cytoplasmiques (perforine et granzyme B), mais aussi des cytokines qui activent la réponse innée et adaptative [18]. Ici aussi, le lactate présent bloque la production d'IFN γ et d'IL-4 par les cellules NKT [19]. Cela est confirmé par une étude qui met en évidence les effets délétères d'un milieu riche en acide lactique sur la prolifération et la

survie des cellules NKT [20]. La production de lactate inhibe l'activité anti-tumorale des cellules NK et NKT, ce qui favorise le développement tumoral (figure 2).

■ **Les cellules dendritiques** sont des cellules présentatrices d'antigène qui jouent un rôle majeur dans les réponses immunes innées et adaptatives [21]. Leur principale fonction réside dans la détection et la phagocytose des pathogènes, mais aussi la reconnaissance des cellules tumorales qui conduit à l'activation des lymphocytes T naïfs [22]. Selon les cytokines produites, ceux-ci se différencient en sous-populations de polarisation Th1 sous l'action de l'IL-12 et l'IFN- γ sécrétés par les NK, NKT et macrophages [23, 24]. En plus, les cellules dendritiques présentent les antigènes aux lymphocytes T cytotoxiques CD8 qui



reconnaissent les antigènes tumoraux et éliminent les tumeurs [25]. Ces lymphocytes libèrent des cytokines $TNF-\alpha$ et $IFN-\gamma$ [26] ainsi que leur contenu cytoplasmique (perforine et granzyme B) contre les cellules néoplasiques, mais ces lymphocytes induisent aussi leur apoptose [27].

■ **Les lymphocytes T** (CD4 et CD8) jouent un rôle capital dans l'élimination des cellules tumorales, processus qualifié d'immunosurveillance. L'absence de réponse des lymphocytes peut être due au fait que le lactate affecte les cellules dendritiques, empêche leur différenciation et les rend tolérogènes, ce qui accroît la production d'IL-10, puissante cytokine immuno-suppressive [28].

Figure 2 : rôle du lactate dans l'immunosuppression. La sécrétion de lactate par les cellules tumorales induit l'acidification du microenvironnement tumoral (représenté en jaune). Cette acidification du milieu réduit le pH à l'intérieur des cellules immunitaires, ce qui affecte les voies de signalisation et inhibe finalement l'activation et la prolifération des lymphocytes CD4, CD8, NK, NKT et des cellules dendritiques. De plus, l'acidification induite par le lactate provoque l'apoptose des lymphocytes CD8 et des cellules NK, d'où la contribution du lactate à l'échappement immunitaire. Par ailleurs, l'acidification du milieu induit aussi la polarisation des macrophages vers la population M2 (tolérogène), qui favorise la croissance, l'invasion et la migration de la tumeur. D'après [3].

■ **L'IL-10** est une cytokine anti-inflammatoire qui inhibe la production de cytokines pro-inflammatoires comme l'IFN γ , le $TNF\alpha$, l'IL-1 β et l'IL-6. Elle prévient la maturation des cellules dendritiques par inhibition de l'expression de l'IL-12, indispensable pour l'activation des lymphocytes Th1 et la maturation de lymphocytes T cytotoxiques et des cellules NK [29, 30].

Dans ce contexte, il est intéressant de noter que des concentrations sériques élevées d'IL-10 sont associées à un pronostic péjoratif dans les cancers du foie, de la gorge, de la tête, dans les lymphomes, leucémies et mélanomes [31]. La surexpression de l'IL-10 favorise la progression tumorale par échappement à l'immuno-surveillance accomplie par les cellules NK et les lymphocytes CD4 et CD8.

■ **Enfin, le lactate** joue son rôle toxique : produit par les cellules tumorales, il favorise la surexpression de cytokines et de la MMP-9, stimule l'angiogenèse et réduit l'infiltration de lymphocytes CD8 dans la tumeur, ce qui conduit à renforcer l'immunosuppression et la croissance tumorale [32]. Ainsi, les concentrations accrues d'IL-10 favorisent le microenvironnement tumoral, ce qui est confirmé par les taux élevés de lactate dans différents cancers (lymphomes, myélomes, cancer du sein, gastro-intestinal, uro-génital, sarcome, cancer des poumons et mélanomes) [33].

Le rôle du lactate dans l'échappement immunitaire est confirmé par le fait que des concentrations de lactate supérieures à 20 mM provoquent l'apoptose des lymphocytes T et des cellules NK, ce qui explique leurs plus faibles proportions au sein de tumeurs avec des concentrations de lactate plus élevées [34]. Logiquement, l'inhibition du lactate accroît l'infiltration des lymphocytes CD8 et des cellules NK dans le microenvironnement tumoral et améliore considérablement l'efficacité de thérapies antiPD-1 dans le mélanome [35].

Enfin, en tant que métabolite actif de la glycolyse aérobie, le lactate altère la transcription de plusieurs oncogènes clés impliqués dans la reprogrammation métabolique, la régulation du cycle cellulaire et la prolifération [4]. Par exemple, dans la lignée de cancer du sein MCF-7, le lactate agit comme oncométabolite et accroît l'expression transcriptionnelle de MYC, PI3K, AKT, HIF-1 α et BRCA1, qui contribuent tous à la régulation positive de la voie glycolytique des cellules cancéreuses [36].

En résumé, le lactate

- induit l'immunosuppression par inhibition de la reconnaissance des cellules tumorales et favorise la carcinogénèse.
- induit la polarisation des macrophages vers le phénotype tolérogène M2 et l'angiogénèse via la stimulation du VEGF qui favorise la croissance tumorale grâce à la néo-vascularisation de la tumeur [37]
- active la voie de signalisation ERK/STAT3, qui induit la polarisation M2 des macrophages, ce qui favorise la prolifération, la migration et l'angiogénèse dans le cancer du sein [38].

La Propolis *in vivo*, régulateur immunitaire et activité antitumorale

L'activité de la propolis et de ses flavonoïdes dans le maintien de l'homéostasie, l'activation des macrophages et la stimulation des cellules Th1, NK et lymphocytes T cytotoxiques peut être considérée comme une option supplémentaire dans la prévention et la guérison des maladies néoplasiques [39]. Ainsi, la propolis accroît la propagation des macrophages et leur capacité phagocytaire [40]. Les macrophages jouent un rôle crucial dans la destruction des tumeurs : l'activation des macrophages induit la production et la libération de diverses cytokines comme le TNF- α et les IL-1, IL-6 et IL-8 [41-44]. Certaines cytokines exercent des effets cytotoxiques directs sur les cellules tumorales, alors que d'autres stimulent les activités des cellules NK et lymphocytes T cytotoxiques.

1 Les effets immuno-modulateurs de la propolis

Les effets immuno-modulateurs de la propolis se manifestent par une activité tumoricide accrue des macrophages et la stimulation de l'activité lytique des cellules NK. De plus, la production accrue d'IL-1 β par les macrophages des souris traitées par la propolis stimule la prolifération des lymphocytes T et B. Les cytokines induisent la production d'anticorps, de protéine C-réactive et du complément qui opsonisent les cellules tumorales (augmentent leurs capacités) et stimulent leur toxicité cellulaire [45-47]. En fait, la propolis accroît la phagocytose, la production de NO et d'anticorps IgG. La combinaison de ces effets interfère avec la croissance tumorale et conduit à l'élimination de cellules tumorales. Ainsi, la propolis et ses polyphénols activent divers mécanismes de défense chez l'hôte, qui favorisent la destruction des cellules tumorales.

Plusieurs études [48-50] montrent que l'administration de propolis améliore à court terme le système immunitaire et accroît la réponse immunologique : par exemple, un traitement de propolis pendant 3 jours augmente l'activité cytotoxique des cellules NK dans le lymphome.

L'activité antitumorale de l'acide caféique, présent dans la propolis brune, résulte de ses mécanismes synergiques qui réduisent la prolifération, la viabilité des cellules tumorales, l'angiogénèse et stimulent l'immunité.

- **L'acide caféique inhibe** la reprogrammation des macrophages M2 induite par le cancer et stimule les réponses antitumorales médiées par les lymphocytes T et accroît l'efficacité de l'immunothérapie [51]. Ce faisant, il accroît les propriétés cytotoxiques des macrophages M1 et freine la croissance tumorale. Ces effets inhibiteurs sur les macrophages associés aux



tumeurs sont médiés par son activité antioxydante.

- **L'acide caféique améliore** les capacités fonctionnelles des macrophages, des cellules Th1 et la production de cytokines pro-inflammatoires comme l'IL-2, l'IFN- γ et l'IL-12, renforçant par là-même l'activité tumoricide des macrophages. L'IL-12 est un important médiateur pro-inflammatoire impliqué dans la production d'IFN- γ (par activation des cellules Th1, NK et des lymphocytes cytotoxiques CD8) et dans la différenciation des populations de cellules Th1. De plus, l'IL-12 induit la production d'anticorps qui activent le système du complément et opsonisent¹, c'est-à-dire augmentent leur appétit pour détruire les cellules tumorales. Tous ces effets sensibilisent les cellules tumorales à l'activité cytotoxique des cellules NK, ce qui conduit à la destruction des tumeurs.

- **L'acide caféique inhibe** aussi la formation des macrophages associés aux tumeurs de type M2, supprime leurs effets bénéfiques sur l'angiogenèse et le remaniement tissulaire, et restaure leurs activités anti-tumorales et cytotoxiques. La stimulation de l'activité tumoricide M1 et l'inhibition de la polarisation M2 des macrophages tumoraux contribue à l'inhibition de l'angiogenèse et de la croissance tumorale de manière cruciale. Ces effets sont confirmés *in vivo* sur les macrophages de souris suite à l'administration d'acide caféique [52].

2 Les effets expérimentaux chez les petits animaux

Cette polarisation des macrophages de phénotype M2 est impliquée dans le développement du cancer colorectal. L'isoliquiritigénine, un flavonoïde de la propolis du Brésil, inhibe le développement de cancer du côlon chez les souris : son administration intragastrique pendant 12 semaines réduit significativement l'incidence du cancer du côlon et la taille de la tumeur [53]. Cette inhibition de la polarisation M2 découle de l'inhibition des voies de signalisation PgE2/PPAR δ et IL-6/STAT3. De même, la propolis stimule la production de cytokines Th1 chez des souris porteuses de mélanome. Les effets synergiques de l'IFN- γ et des cytokines pro-inflammatoires inhibent la croissance tumorale *in vivo* via l'induction de la production de facteurs anti-angiogéniques. Il convient de souligner qu'une réponse Th1 robuste est nécessaire pour détruire les cellules tumorales, alors qu'une réponse Th2 crée un environnement tolérogène qui favorise la croissance du mélanome [54].

3 La régulation du métabolisme glucidique par la propolis

Les changements du microenvironnement et du pH intracellulaire affectent les processus de prolifération, différenciation, métastase et angiogenèse. La consommation de glucose par les cellules cancéreuses est multipliée par 17 : le flux glycolytique accru néces-

saire à la prolifération rapide des cellules tumorales découle de la surexpression des enzymes glycolytiques. Logiquement, les transporteurs de glucose et les enzymes de la glycolyse (HKII, LDH...) sont fréquemment surexprimées dans les cellules cancéreuses, ce qui les désigne comme possibles cibles thérapeutiques.

De plus, ces enzymes activent l'expression de gènes en agissant directement comme facteurs de transcription ou en modulant l'activité de protéines nucléaires (HIF-1 et STAT3) qui régulent la transcription de gènes impliqués dans la prolifération cellulaire (histones H2A et H2B, MEK5, c-Myc, cycline D1 et récepteur androgène) [55, 56].

Nous avons vu plus haut que l'acidification du milieu résulte de l'accumulation d'acide lactique dans la matrice extracellulaire qui provient du métabolisme intracellulaire. Par ailleurs, la prolifération accrue et la croissance tumorale conduisent à une déplétion de l'oxygène et des autres nutriments, et génère une hypoxie avec régulation à la hausse du gène HIF-1 (Hypoxic Inducing Factor-1) qui induit l'expression de nombreux gènes [57].

L'environnement acide, avec les modifications cellulaires adaptatives acquises, stimule les processus de migration et d'invasion, qui aboutissent finalement aux métastases [58]. Comme signalé, le lactate joue un rôle crucial dans ces processus : il active la glycolyse, stimule l'angiogenèse et l'invasion de tissus distaux, induit l'expression du gène HIF-1, déstabilise le système immunitaire par désorganisation des fonctions immunitaires et de la sécrétion de cytokines et stimule la motilité cellulaire [59]. A son tour, l'expression du gène HIF-1 stimule l'angiogenèse via le gène VEGF et les transporteurs de glucose et les enzymes de la glycolyse. HIF-1 est un facteur de transcription central qui dirige la reprogrammation métabolique de plus de 100 gènes impliqués dans l'angiogenèse, la migration et la survie cellulaire, enfin le métabolisme énergétique. L'hypoxie active aussi d'autres voies de signalisation cruciales pour la carcinogenèse comme STAT3, Akt, ERK et NF- κ B.

4 Les recherches sur la propolis *in vitro*

Elle interfère avec les gènes impliqués dans l'hypoxie, la glycolyse ou le transport du glucose.

■ Dans des cultures de cellules du cancer colorectal

Par exemple, un extrait de propolis portugaise inhibe le métabolisme glycolytique des cellules du cancer colorectal humain, avec une réduction de la consommation de glucose et de la production de lactate [60]. De même, un extrait de propolis de peuplier chinoise réduit le métabolisme glycolytique par inhibition des

¹ Opsonine : toute substance (anticorps, protéine, complément) qui se lie à la membrane d'une cellule cible et induit sa phagocytose.

enzymes HK2, phosphofructokinase, PKM2 et lactate déhydrogénase A [61]. Pour leur part, la baccharine et la drupanine, présentes dans la propolis verte du Brésil, inhibent l'angiogenèse via la réduction de l'expression du gène HIF-1 et de ses cibles GLUT1, HKII et VEGF [62, 63].

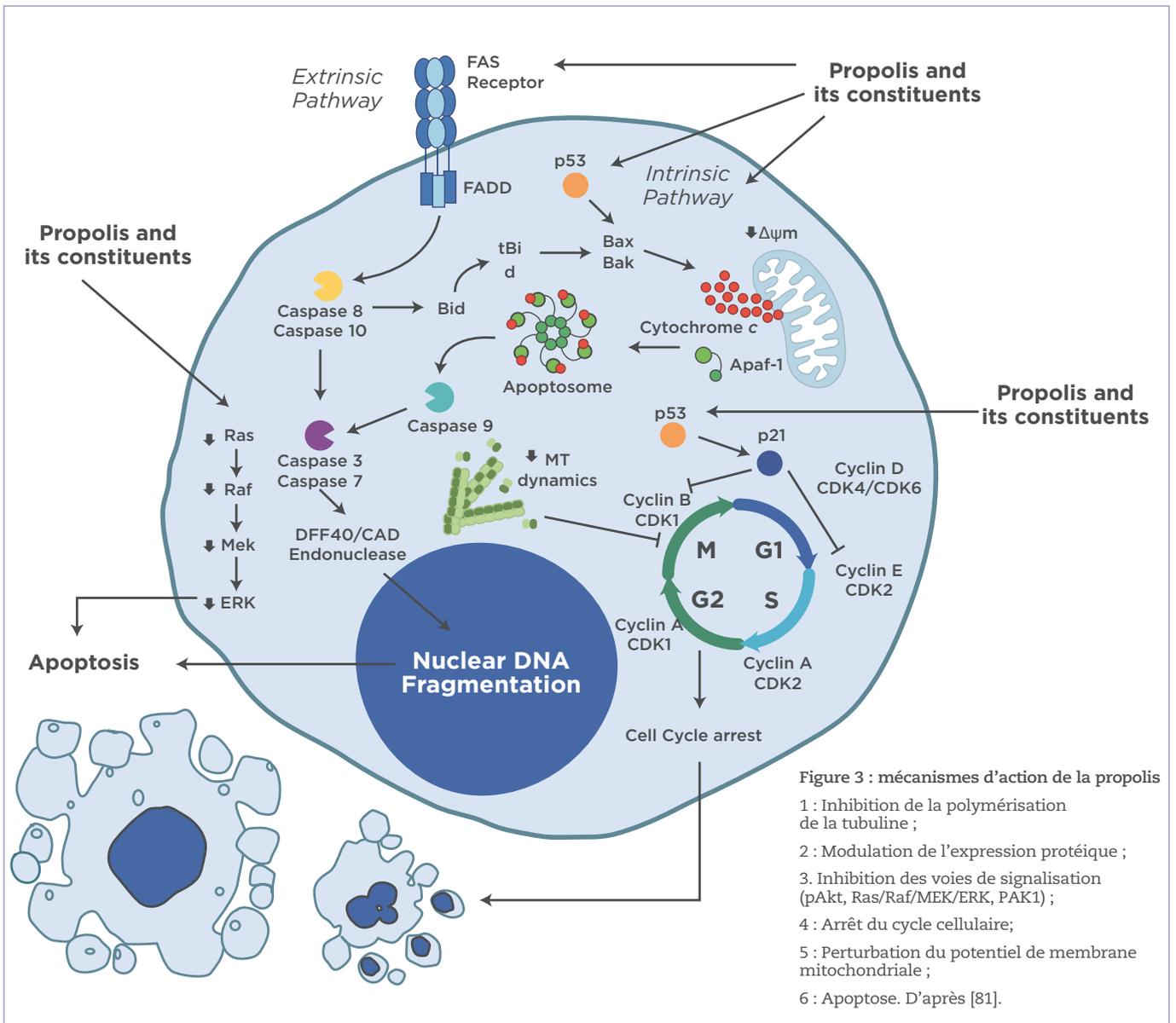
Ces études permettent d'affirmer que les molécules naturelles de la propolis sont capables de moduler la glycolyse dans l'environnement tumoral. Dans les cellules Caco-2 de cancer du côlon, cultivées *in vitro*, les flavonoïdes naringénine, morine, silybine et quercétine inhibent les transporteurs membranaires (MCT1) du lactate et du pyruvate [64, 65]. De nombreux autres flavonoïdes (apigénine, biochanine A, chrysin, diosmine, fisétine, génisteine, hespérite, kaempferol, lutéoline, morine, naringénine, phlorétine et quercétine) modulent l'interaction du transporteur MCT1 avec ses substrats [65, 66].

Dans des cultures de cellules du cancer de la prostate

Par ailleurs, la propolis modifie l'absorption du glucose par la modulation de l'expression du gène GLUT1 et de la liaison du glucose [62]. L'inhibition de l'absorption du glucose inhibe la croissance cellulaire et déclenche l'apoptose des cellules tumorales. Ces mécanismes justifient la suggestion de nombreux auteurs que la propolis constitue une option précieuse dans le traitement du cancer [67-74]. Cette approche est validée par une étude qui compare l'effet des flavonoïdes sur des lignées de cancer de la prostate sensibles ou insensibles aux androgènes qui diffèrent par l'expression des gènes de transport (GLUT) et d'absorption du glucose.

Dans des cultures de cellules du cancer des ovaires

Les flavonoïdes qui présentent la plus forte activité antiproliférative (apigénine et phlorétine) sont aussi les plus efficaces pour la réduction du transport et





de l'absorption du glucose [75]. De même, sur des lignées de cancer de l'ovaire humain et sur des souris *in vivo*, le resvératrol réduit l'absorption du glucose, la production de lactate, l'expression des voies de signalisation Akt et mTOR et la viabilité cellulaire [76, 77]. Une réduction de l'absorption du glucose est induite par le resvératrol sur des cellules de carcinome des poumons (3LL). Des études sur deux lignées humaines de leucémie (U-937, HL-60) montrent que le resvératrol supprime le transport du glucose par GLUT1 et son piégeage par l'hexokinase [74, 78].

Enfin, il convient de souligner que plusieurs inhibiteurs naturels des enzymes glycolytiques présents dans la propolis peuvent accroître l'efficacité thérapeutique et surmonter les problèmes de résistance de multiples cellules cancéreuses [79, 80]. De plus, la déplétion en ATP qui résulte de l'inhibition de la glycolyse favorise l'accumulation intracellulaire des drogues thérapeutiques, ce qui conduit à une sensibilisation accrue à la drogue [65].

Résumé des multiples mécanismes des activités anticancéreuses de la propolis

La recherche internationale relative aux multiples activités de la propolis sur les cancers met en évidence une multitude de mécanismes qui interfèrent avec le développement tumoral. La figure 3 récapitule les principaux modes d'action de la propolis, à savoir la suppression de la prolifération tumorale par arrêt du cycle cellulaire ou modulation immunitaire, l'activation des gènes suppresseurs (p53) qui induit l'apoptose et l'inhibition de l'angiogenèse, l'inhibition d'oncogènes ou encore la modulation des voies de signalisation Ras/Raf/Mek/ERK, PI3K/Akt/mTOR, NF-κB, JAK-STAT, TLR-4, VEGF, TGF-β. D'autres études sur la propolis démontrent la capacité de réduction des populations de cellules souches cancéreuses, à l'origine de tumeurs récidivantes ou résistantes aux thérapeutiques.

BIBLIOGRAPHIE



La bibliographie est en accès libre sur le site de la revue. Flasher ce QR code ou utiliser le moteur de recherche dans l'onglet "articles".

CONCLUSION

La propolis associée aux traitements oncologiques

1 La propolis fabriquée par les abeilles [82] constitue une approche thérapeutique prometteuse qui permet la modulation du microenvironnement tumoral, la neutralisation des effets immunosuppresseurs du lactate, l'inhibition du transport et de l'absorption du glucose, enfin l'altération du métabolisme tumoral. Tous ces aspects jouent un rôle crucial dans l'échappement des cellules tumorales à l'immuno-surveillance, les métastases et la résistance aux thérapies. Cette approche complémentaire peut d'ailleurs renforcer les thérapies conventionnelles comme l'attestent plusieurs études [83, 84] Par exemple, 4 essais cliniques humains démontrent l'atténuation des effets secondaires de la chimiothérapie et de la radiothérapie avec une amélioration de la qualité de vie des patients [85-89]

2 Des modes d'action reconnus expérimentalement

L'inhibition des macrophages de type M2 et la stimulation du phénotype M1 par la propolis restaure l'efficacité de la réponse immunitaire : le phénotype M1 qualifié de « combattant » est associé à un bon pronostic, alors que le phénotype M2 qualifié de « tolérogène », est associé à un pronostic péjoratif. La reprogrammation des macrophages associés aux tumeurs de type M2 en phénotype M1 pro-inflammatoire constitue une application clinique d'intérêt puisque le ratio

M1/M2 influence l'immunité, l'angiogenèse et la réponse aux thérapies. Le renforcement

de l'immunité spécifique et non-spécifique, en particulier l'activation des macrophages, des cellules NK et des lymphocytes, semble une stratégie prometteuse pour neutraliser l'aptitude à évoluer des cellules tumorales.

3 L'activité des substances actives de la propolis sur les tumeurs est attribuée principalement aux dérivés caféiques (CAPE), aux flavonoïdes (chrysin, quercétine, hespéridine...) et autres polyphénols (artépilline C, resvératrol...), même si des synergies entre ces composés potentialisent l'activité globale de la propolis.

4 L'avenir en thérapeutique anti-cancéreuse

La composition variable des extraits de propolis a longtemps constitué une limitation à son utilisation thérapeutique, mais le développement récent de préparations standardisées a corrigé cet inconvénient. Aujourd'hui, des formulations galéniques modernes sont même disponibles sous forme de liposomes ou de nanopropolis, ce qui permet d'optimiser la biodisponibilité des molécules actives dans le cadre thérapeutique en oncologie. Ces formulations sous forme de nanoparticules permettent ainsi de modifier la solubilité des substances actives et ouvrent la perspective d'injecter l'extrait de propolis par voie intraveineuse [2]. Le champ de recherche sur la propolis est fertile et il conviendrait d'introduire plus largement son utilisation en oncologie, comme le font les équipes japonaises en pole position en ce domaine, même si les recherches doivent se poursuivre en raison de la variabilité des tumeurs.

BIBLIOGRAPHIE

- [1] Globocan Key Facts. Available from: <https://gco.iarc.who.int/media/globocan/factsheets/populations/900-world-fact-sheet.pdf>
- [2] Chan GC et al. 2013. The immunomodulatory and anticancer properties of propolis. *Clin. Rev. Allergy Immunol.*, 44: 262-273.
- [2] de la Cruz-López KG et al. 2019. Lactate in the Regulation of Tumor Microenvironment and Therapeutic Approaches. *Front. Oncol.*, 9:1143.
- [4] Pérez-Tomás R & Pérez-Guillén I. 2020. Lactate in the Tumor Microenvironment: An Essential Molecule in Cancer Progression and Treatment. *Cancers*, 12: 3244.
- [5] Walenta S et al. 2000. High lactate levels predict likelihood of metastases, tumor recurrence, and restricted patient survival in human cervical cancers. *Cancer Res.*, 60: 916-21.
- [6] Brizel DM et al. 2001. Elevated tumor lactate concentrations predict for an increased risk of metastases in head-and-neck cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.*, 51: 349-53.
- [7] Walenta S et al. 1997. Correlation of high lactate levels in head and neck tumors with incidence of metastasis. *Am J Pathol.*, 150: 409-15.
- [8] Hensley CT et al. 2016. Metabolic heterogeneity in human lung tumors. *Cell*, 164: 681-94.
- [9] Baek GH et al. 2014. MCT4 defines a glycolytic subtype of pancreatic cancer with poor prognosis and unique metabolic dependencies. *Cell Rep.*, 9: 2233-49.
- [10] Bonuccelli G et al. 2010. Ketones and lactate "fuel" tumor growth and metastasis: evidence that epithelial cancer cells use oxidative mitochondrial metabolism. *Cell Cycle*, 9: 3506-14.
- [11] Gonzalez H et al. 2018. Roles of the immune system in cancer: from tumor initiation to metastatic progression. *Genes Dev.*, 32: 1267-84.
- [12] Liu Y & Cao X. 2016. Immunosuppressive cells in tumor immune escape and metastasis. *J Mol Med.*, 94: 509-22.
- [13] Dhup S et al. 2012. Multiple biological activities of lactic acid in cancer: influences on tumor growth, angiogenesis and metastasis. *Curr Pharm Des.*, 18: 1319-30.
- [14] Pegram HJ et al. 2011. Activating and inhibitory receptors of natural killer cells. *Immunol Cell Biol.*, 89: 216-24.
- [15] Lanier LL. 2009. Up on the tightrope: natural killer cell activation and inhibition. *Nat Immunol.*, 9: 495-502.
- [16] Groh V et al. 2002. Tumour-derived soluble MIC ligands impair expression of NKG2D and T-cell activation. *Nature.*, 419: 734-8.
- [17] Harmon C et al. 2019. Lactate-mediated acidification of tumor microenvironment induces apoptosis of liver-resident NK cells in colorectal liver metastasis. *Cancer Immunol Res.*, 7: 335-46.
- [18] Bae EA et al. 2019. Roles of NKT cells in cancer immunotherapy. *Arch Pharm Res.*, 42: 543-8.
- [19] Xie D et al. 2016. Lactic acid in tumor microenvironments causes dysfunction of NKT cells by interfering with mTOR signaling. *Sci China Life Sci.*, 59: 1290-6.
- [20] Kumar A et al. 2019. Enhanced oxidative phosphorylation in NKT cells is essential for their survival and function. *Proc Natl Acad Sci USA.*, 116: 7439-48.
- [21] Gupta S. 2014. Role of dendritic cells in innate and adaptive immune response in human aging. *Exp Gerontol.*, 54: 47-52.
- [22] Steinman RM. 1991. The dendritic cell system and its role in immunogenicity. *Annu Rev Immunol.*, 9: 271-96.
- [23] Kim B & Kim TH. 2018. Fundamental role of dendritic cells in inducing Th2 responses. *Korean J Intern Med.*, 33: 483-9.
- [24] Deligeorgoglou E et al. 2013. HPV infection: immunological aspects and their utility in future therapy. *Infect Dis Obstet Gynecol.*, 2013: 540850.
- [25] Scott M et al. 2001. Cell-mediated immune response to human papillomavirus infection. *J Allergy Clin Immunol.*, 8: 209-20.
- [26] Leone P et al. 2013. MHC class I antigen processing and presenting machinery: organization, function, and defects in tumor cells. *J Natl Cancer Inst.*, 105: 1172-87.
- [27] Andersen MH et al. 2006. Cytotoxic T cells. *J Invest Dermatol.*, 126: 32-41.
- [28] Nasi A et al. 2013. Dendritic cell reprogramming by endogenously produced lactic acid. *J Immunol.*, 191: 3090-9.
- [29] Gu Yet al. 2008. Interleukin 10 suppresses Th17 cytokines secreted by macrophages and T cells. *Eur J Immunol.*, 38: 1807-13.
- [30] Moore KW et al. 2001. Interleukin-10 and the Interleukin-10 Receptor. *Annu Rev Immunol.*, 19: 683-765.
- [31] Zhao S et al. 2015. Serum IL-10 predicts worse outcome in cancer patients: a meta-analysis. *PLoS ONE.*, 10: 1-15.
- [32] Shime H et al. 2008. Tumor-secreted lactic acid promotes IL-23/IL-17 proinflammatory pathway. *J Immunol.*, 180: 7175-83.
- [33] Fischer K et al. 2007. Inhibitory effect of tumor cell-derived lactic acid on human T cells. *Blood.*, 109: 3812-9.
- [34] Brand A et al. 2016. LDHA-associated lactic acid production blunts tumor immune-surveillance by T and NK cells. *Cell Metab.*, 24: 657-71.
- [35] Daneshmandi S et al. 2019. Blockade of lactate dehydrogenase-A (LDH-A) improves efficacy of anti-programmed cell death-1 (PD-1) therapy in melanoma. *Cancers*, 11: 450.
- [36] San-Millán I et al. 2020. Is lactate an oncometabolite? evidence supporting a role for Lactate in the regulation of transcriptional activity of cancer-related genes in MCF7 breast cancer cells. *Front. Oncol.*, 9: 1536.
- [37] Colegio OR et al. 2014. Functional polarization of tumour-associated macrophages by tumour-derived lactic acid. *Nature.*, 513: 559-63.
- [38] Mu X et al. 2018. Tumor-derived lactate induces M2 macrophage polarization via the activation of the ERK/STAT3 signaling pathway in breast cancer. *Cell Cycle.*, 17: 428-38.
- [39] Oršolic N et al. 2022. Molecular and Cellular Mechanisms of Propolis and Its Polyphenolic Compounds against Cancer. *Int. J. Mol. Sci.*, 23: 10479.
- [40] Oršolic N & Bašić I. 2005. Antitumor, hematostimulative and radio-protective action of water-soluble derivative of propolis (WSDP). *Biomed. Pharmacother.*, 59: 561-570.
- [41] Cardoso EO et al. 2017. Phenolic compounds alone or in combination may be involved in propolis effects on human monocytes. *J. Pharm. Pharmacol.*, 69: 99-108.
- [42] Oršolic N et al. 2008. Benefits of use of propolis and related flavonoids against the toxicity of chemotherapeutic agents. In: *Scientific Evidence of the Use of Propolis in Ethnomedicine*, Oršolic N & Bašić I, Eds. Transworld Research Network: Trivandrum, India, pp. 195-222.
- [43] Bueno Silva B et al. 2017. Brazilian red propolis effects on peritoneal macrophage activity: Nitric oxide, cell viability, pro-inflammatory cytokines and gene expression. *J. Ethnopharmacol.*, 207: 100-107.
- [44] Han S et al. 2002. Activation of murine macrophage cell line RAW264.7 by Korean propolis. *Arch. Pharm. Res.*, 25: 895-902.
- [45] Oršolic N & Bašić I. 2007. Cancer chemoprevention by propolis and its polyphenolic compounds in experimental animals. In: *Recent Progress in Medicinal Plants*. Singh VK, Govil JN & Arunachalam C, Eds. Studium Press LLC: Houston, TX, USA, pp. 55-113.

- [46] Oršolic N & Bašić I. 2005. Antitumor, hematostimulative and radioprotective action of water-soluble derivative of propolis (WSDP). *Biomed. Pharmacother.*, 59: 561-570.
- [47] Oršolic N et al. 2005. Effect of local administration of propolis and its polyphenolic compounds on the tumour formation and growth. *Biol. Pharm. Bull.*, 28: 1928-1933.
- [48] Orsi RO et al. 2000. Immunomodulatory action of propolis on macrophage activation. *J. Venom. Anim. Toxins*, 6: 205-219.
- [49] Sforzin JM. 2007. Propolis and the immune system: A review. *J. Ethnopharmacol.*, 113: 1-14.
- [50] Cardoso EO et al. 2017. Phenolic compounds alone or in combination may be involved in propolis effects on human monocytes. *J. Pharm. Pharmacol.*, 69: 99-108.
- [51] Radovanovic V et al. 2019. Neurotoxic Effect of Ethanol Extract of Propolis in the Presence of Copper Ions is Mediated through Enhanced Production of ROS and Stimulation of Caspase-3/7 Activity. *Toxins*, 11: 273.
- [52] Chang CI et al. 2001. Macrophage arginase promotes tumor cell growth and suppresses nitric oxide-mediated tumor cytotoxicity. *Cancer Res.*, 61: 1100-1106.
- [53] Missima F et al. 2010. The effect of propolis on Th1/Th2 cytokine expression and production by melanoma-bearing mice submitted to stress. *Phytother. Res.*, 24: 1501-1507.
- [54] Kimoto T et al. 1998. Apoptosis and suppression of tumor growth by artemillin C extracted from Brazilian propolis. *Cancer Detect. Prev.*, 22: 506-515.
- [55] Ocaña MC et al. 2019. Metabolism within the tumor microenvironment and its implication on cancer progression: An ongoing therapeutic target. *Med. Res. Rev.*, 39: 70-113.
- [56] De Santis MC et al. 2018. Signaling Pathways Regulating Redox Balance in Cancer Metabolism. *Front. Oncol.*, 8: 126.
- [57] Goetzman ES & Prochownik EV. 2018. The Role of mYnc in Coordinating Glycolysis, Oxidative Phosphorylation, Glutaminolysis, and Fatty Acid Metabolism in Normal and Neoplastic Tissues. *Front. Endocrinol.*, 9: 129.
- [58] Gouirand V et al. 2018. Influence of the Tumor microenvironment on Cancer Cells Metabolic Reprogramming. *Front. Oncol.*, 8: 117.
- [59] de la Cruz-López KG et al. 2019. Lactate in the Regulation of Tumor Microenvironment and Therapeutic Approaches. *Front. Oncol.*, 9: 1143.
- [60] Cerella C et al. 2013. Natural compounds as regulators of the cancer cell metabolism. *Int. J. Cell Biol.*, 2013: 639401.
- [61] Gao JL & Chen YG. 2015. Natural compounds regulate glycolysis in hypoxic tumor microenvironment. *Biomed. Res. Int.*, 2015: 354143.
- [62] Shim CK et al. 2007. Inhibition effect of flavonoids on monocarboxylate transporter1 (MCT1) in Caco-2 cells. *J. Pharm. Pharmacol.*, 59: 1515-1519.
- [63] Jia L et al. 2018. Quercetin suppresses the mobility of breast cancer by suppressing glycolysis through Akt-mTOR pathway mediated autophagy induction. *Life Sci.*, 208: 123-130.
- [64] Wang G et al. 2017. Strategies to Target Glucose Metabolism in Tumor Microenvironment on Cancer by Flavonoids. *Nutr. Cancer*, 69: 534-554.
- [65] Keating E & Martel F. 2018. Antimetabolic Effects of Polyphenols in Breast Cancer Cells: Focus on Glucose Uptake and Metabolism. *Front. Nutr.*, 5: 25.
- [66] Colen CB et al. 2011. Metabolic targeting of lactate efflux by malignant glioma inhibits invasiveness and induces necrosis: An in vivo study. *Neoplasia*, 13: 620-632.
- [67] Pérez A et al. 2011. Hexose transporter GLUT1 harbors several distinct regulatory binding sites for flavones and tyrphostins. *Biochemistry*, 50: 8834-8845.
- [68] Park JB. 1999. Flavonoids are potential inhibitors of glucose uptake in U937 cells. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 260: 568-574.
- [69] Kueck A et al. 2007. Resveratrol inhibits glucose metabolism in human ovarian cancer cells. *Gynecol. Oncol.*, 107: 450-457.
- [70] Tan L et al. 2016. Resveratrol inhibits ovarian tumor growth in an in vivo mouse model. *Cancer*, 122: 722-729.
- [71] Jung KH et al. 2013. Resveratrol suppresses cancer cell glucose uptake by targeting reactive oxygen species-mediated hypoxia-inducible factor-1 α activation. *J. Nucl. Med.*, 54: 2161-2167.
- [72] Salas M et al. 2013. Resolution of the direct interaction with and inhibition of the human GLUT1 hexose transporter by resveratrol from its effect on glucose accumulation. *Am. J. Physiol. Cell Physiol.*, 305: C90-C99.
- [73] Sohel M et al. 2022. Chemotherapeutic potential of hesperetin for cancer treatment, with mechanistic insights: A comprehensive review. *Heliyon*, 8: e08815.
- [74] Qian Y et al. 2014. Inhibitors of glucose transport and glycolysis as novel anticancer therapeutics. *World J. Transl. Med.*, 3: 37-57.
- [75] Gonzalez-Menendez P et al. 2014. Regulation of GLUT transporters by flavonoids in androgen-sensitive and -insensitive prostate cancer cells. *Endocrinology*, 155: 3238-3250.
- [76] Tan L et al. 2016. Resveratrol inhibits ovarian tumor growth in an in vivo mouse model. *Cancer*, 122: 722-729.
- [77] Jung KH et al. 2013. Resveratrol suppresses cancer cell glucose uptake by targeting reactive oxygen species-mediated hypoxia-inducible factor-1 α activation. *J. Nucl. Med.*, 54: 2161-2167.
- [78] León D et al. 2017. Implications of Resveratrol on Glucose Uptake and Metabolism. *Molecules*, 22: 398.
- [79] Ishaq S & Nunn L. 2015. Helicobacter pylori and gastric cancer: A state of the art review. *Gastroenterol. Hepatol. Bed Bench.* 8 (Suppl. S1): S6-S14.
- [80] Farzaei MH et al. 2015. Role of dietary polyphenols in the management of peptic ulcer. *World J. Gastroenterol.*, 21: 6499-64517.
- [81] Ruiz-Bustos P et al. 2023. Propolis: Antineoplastic Activity, Constituents, and Mechanisms of Action. *Curr Top Med Chem.*, 23(18): 1753-1764.
- [82] Joyeux H & Ceballos L. 2024. Les 6 secrets des abeilles : En santé intégrative et familiale. Editions du Rocher.
- [83] Altabbal S et al. 2023. Propolis: A Detailed Insight of Its Anticancer Molecular Mechanisms. *Pharmaceuticals (Basel)*, 16(3): 450.
- [84] Hermansyah D et al. 2022. The Potential Use of Propolis as an Adjunctive Therapy in Breast Cancers. *Integrative Cancer Therapies*. 21. doi: 10.1177/15347354221096868
- [85] Ebeid SA et al. 2016. Assessment of the radioprotective effect of propolis in breast cancer patients undergoing radiotherapy: new perspective for an old honey bee product. *J. Radiat. Res. Appl. Sci.*, 9: 431-440.
- [86] Juanbeltz Zurbano R et al. 2017. Complementary medicine use in cancer patients receiving intravenous antineoplastic treatment. *Farm Hosp.*, 41: 589-600.
- [87] Piredda M et al. 2017. Propolis in the prevention of oral mucositis in breast cancer patients receiving adjuvant chemotherapy: a pilot randomised controlled trial. *Eur J Cancer Care.*, 26: e12757.
- [88] Darvishi N et al. 2020. Antioxidant and anti-inflammatory effects of oral propolis in patients with breast cancer treated with chemotherapy: a randomized controlled trial. *J Herb Med.*, 23: 100385.
- [89] Davoodi SH et al. 2021. Oral propolis, nutritional status and quality of life with chemotherapy for breast cancer: a randomized, double-blind clinical trial. *Nutr Cancer*, 8: 1-9.