

## Article de synthèse

### Biothérapie

# La propolis : origine, composition et propriétés

N. Cardinault<sup>1</sup>, M.-O. Cayeux<sup>2</sup>, P. Percie du Sert<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Pollenergie–La Grabère, F-47450 Saint-Hilaire de Lusignan, France

<sup>2</sup>Praticien de Santé en naturopathie, F-78670 Villenes-sur-Seine, France

**Correspondance :** nicolas.cardinault@gmail.com, marie-odile.cayeux@wanadoo.fr

**Résumé :** La propolis est une substance résineuse récoltée par les abeilles (*Apis mellifera*) dont la composition biochimique dépend de l'origine botanique. Cette revue dresse une liste non exhaustive des différentes propolis étudiées sur les différents continents avec leurs principaux composés. Les divers effets biologiques et/ou thérapeutiques attribués à la propolis et/ou à ses principaux constituants sont passés en revue. Enfin, bien que prometteur, un travail pour établir des critères de qualité reste indispensable.

**Mots clés :** Propolis – Composition biochimique – Effets biologiques – Critères qualité

### Propolis: origin, composition and properties

**Abstract:** Propolis is a resinous substance gathered by honeybees (*Apis mellifera*) which biochemical composition depends on botanical sources. This review gives a no exhaustive list of different types of studied propolis around the world with its main constituents. Both several biological and/or therapeutic effects from propolis and/or its main constituents are reviewed. Finally, although the promising interest, a work is needed to establish the quality criteria of propolis.

**Keywords:** Propolis – Biochemical composition – Biological effects – Quality criteria

### Origine

L'extraordinaire pérennité des abeilles que l'on estime à quelque 60 millions d'années tient aux moyens naturels qu'elles ont su trouver dans la nature pour faire face à toutes sortes de maladies et parasites. Les abeilles récoltent une résine présente sur les bourgeons, jeunes rameaux, blessures de certains arbres et arbustes prévue pour les protéger contre les attaques des micro-organismes mais aussi des insectes (un effet répulsif). En mélangeant cette résine à de la cire et à des enzymes sécrétées par leur

système glandulaire, elles obtiennent une sorte de glu que l'on nomme : propolis. Les abeilles récoltent cette résine quand la température est voisine de 18–20 °C, la modifient avant de la déposer dans la ruche pour colmater les trous, pour en assurer une parfaite étanchéité associée à une excellente asepsie. L'ouverture à l'entrée de la ruche est constamment ajustée et remodelée à l'aide de propolis afin d'ajuster ses dimensions et son orientation en fonction des conditions climatiques. Ce passage constitue par la même occasion une sorte de « sas de décontamination » à l'entrée de la ruche où chaque abeille rentrante ou sortante devra se poser, d'où le nom de propolis qui en grec signifie *pro* : « devant » et *polis* : « cité » [19].

Il existe plusieurs types de propolis qui sont fonction de la zone géographique de la ruche, des végétaux présents sur cette zone géographique, de la disponibilité des végétaux pendant la saison et de l'espèce de l'abeille. Tout cela explique que l'on va trouver des propolis de couleur jaune ambre jusqu'au brun foncé en passant par des variétés qualifiées de vertes ou de rouges. L'abeille va aller chercher sa résine dans son écosystème et c'est bien de cet écosystème que va dépendre la composition de la propolis [21].

### Composition

L'origine botanique dont sera issue la propolis constitue le principal facteur responsable de sa composition spécifique. L'autre facteur sera les modifications générées à travers les sécrétions hypopharyngiennes de l'abeille qui vont apporter d'autres éléments spécifiques en plus de certaines transformations (hydrolyse des hétérosides de flavonoïdes en aglycone). De manière générale, la propolis est constituée de 50 à 55 % de résines et baumes, de 30 % de cires et acides gras, de 10 % d'huiles essentielles, de 5 % de pollen et de 5 % de substances organiques et minérales [65,114]. Parmi ces dernières, on retrouvera beaucoup de flavonoïdes et autres dérivés phénoliques ainsi que leurs esters, des dérivés aromatiques

volatils, des minéraux (fer, calcium, zinc, cuivre, manganèse) et des vitamines (C, E et du groupe B). Les propolis les plus fréquemment étudiées sont la propolis européenne issue majoritairement de peupliers, la propolis verte du Brésil issue de *Baccharis dracunculifolia* et la propolis rouge dont la source est *Dalbergia ecastophyllum* (Tableau 1). À cela s'ajoutent toutes sortes de propolis provenant d'un assemblage complexe de végétaux plus ou moins bien identifiés présents dans la zone géographique au moment de la récolte. La fraction polyphénolique est très différente d'une propolis à une autre et constitue ainsi une sorte d'empreinte spécifique qui permet d'identifier l'origine botanique de cette propolis [13,94].

La liste des quelques variétés les mieux connues de propolis résumées dans le Tableau 1 n'est pas exhaustive de la diversité qu'il peut exister derrière le terme « propolis » et donc de la très grande variabilité de leur composition. Chaque composé ayant des activités biologiques qui lui sont propres, les propriétés pharmacologiques de chaque type de propolis seront donc conditionnées par sa composition. En vue d'une utilisation chez l'homme, il est important de caractériser, de standardiser et de maîtriser la composition de chaque propolis utilisée [9].

### Propriétés pharmacologiques

La propolis est utilisée par l'homme sur le plan médical depuis des millénaires. Depuis une cinquantaine d'années, la littérature scientifique a rapporté et confirmé bon nombre d'activités santé de la propolis [15,21,40,52,62]. Malgré des différences de composition entre les propolis, un certain nombre de propriétés pharmacologiques et/ou d'effets santé commun font consensus.

### Activité antimicrobienne

L'activité bactéricide de la propolis et/ou de ses constituants est la plus largement documentée. Cette activité à large spectre a été démontrée sur des bactéries Gram+ et Gram- (de type anaérobie et aérobie) mais avec une plus grande efficacité sur les souches Gram+. Parmi les bactéries inhibées, on retrouve des *Staphylococcus* (*aureus* et *mutans*) [32,63], des *Streptococcus* (*mutans* et *sanguinis*) [55], des Bacilles (*cereus* et *subtilis*) [79], des *Proteus* (*vulgaris* et *mirabilis*), des *Pseudomonas* [70], des *Listeria* [119], des *Salmonella* [111], des *Clostridium*, des Pyogènes, *Escherichia coli* et *faecalis* et *Helicobacter pylori* [14,20,27], autant de souches qui sont impliquées dans les troubles des sphères otorhinopharyngées, gastro-intestinale, génitale ou buccale [56,92,93,101]. Les différentes études mécanistiques suggèrent que la propolis et/ou ses composés pourraient inhiber la croissance bactérienne par blocage de la division cellulaire, par une désorganisation du cytoplasme, par une inhibition de la synthèse protéique ou par une inhibition du processus d'adhésion [35,95]. Certaines études ont montré que des souches résistantes, voire multirésistantes aux antibiotiques, étaient sensibles à la propolis [88]. Il a également été montré que la propolis, lorsqu'elle est prise en association avec certains antibiotiques, augmente leur efficacité (streptomycine, ampicilline, gentamycine, cloxacilline...) [36,98,104,105].

### Activité antifongique

La propolis exerce une activité fongicide contre les germes appartenant au genre *Candida*, mais aussi contre les champignons de type *Aspergillus* [74] et *Mycrosporium* [31] ainsi que contre les levures [28]. Une étude in vitro a montré

**Tableau 1.** Les types de propolis les plus répandus avec leurs principales familles de composés polyphénoliques

Type de propolis	Origine géographique	Origine botanique	Principaux constituants	Références
Peuplier Ambrée à brune	Europe, Amérique du Nord, régions non tropicales de l'Asie, Nouvelle-Zélande	<i>Populus</i> spp. et principalement <i>P. nigra</i> L.	Flavones, flavanones, acides phénols et ses esters et sesquiterpènes	[11,12,44,83]
Verte du Brésil	Zone tropicale du Brésil	<i>Baccharis</i> spp. principalement <i>B. dracunculifolia</i> DC	Dérivés prénylés de l'acide coumarique Acides diterpéniques Lignanes	[10,77,78,91]
Bouleau	Nord de la Russie	<i>Betula verrucosa</i>	Flavones, flavonols, flavonones et sesquiterpènes	[87]
Propolis rouge	Cuba, Brésil, Mexique	<i>Dalbergia ecastophyllum</i>	Isoflavones, isoflavanes, flavonoïdes et benzophénones isoprénylées	[5,29,80]
Propolis rouge	Cuba, Venezuela	<i>Clusia rosea</i>	Isoflavones, isoflavanes, flavonoïdes et benzophénones isoprénylées	[46,108,110]
Méditerranéenne	Sicile, Grèce, Malte, Crête, Turquie	Famille des Cupressaceae	Acides diterpéniques et principalement de type labdane	[84–86,113]
Pacifique	Zone pacifique (Taïwan, Okinawa, Indonésie)	<i>Macaranga tanarius</i>	Prényl-flavanones	[24,57,109]

un effet coopératif de la propolis pour lutter contre une souche mycosique d'Amérique du Sud en stimulant l'activité fongicide des macrophages [67].

### Activité antivirale

Les études ont montré que la propolis et/ou ses constituants étaient efficaces contre de nombreux virus : myxovirus, poliovirus, coronavirus, rotavirus, adénovirus [56,96]. Ainsi, la propolis et certains de ses constituants (apigénine, chrysrine) possèdent un effet prophylactique contre le virus de la grippe, en atténuent les symptômes à travers une action antineuraminidase [61,99]. La propolis de peupliers et l'un de ses principaux composés, l'ester phényléthylique d'acide caféique (CAPE), ont un potentiel anti-VIH (comme agent anti-intégrase du virus) [22] et un effet additif avec l'AZT (inhibiteur de la transcriptase reverse) [39]. Des crèmes à base de propolis se sont révélées efficaces pour réduire les durées des lésions, les douleurs et augmenter les intervalles entre deux épisodes d'herpès labial et génital [7,41,115].

### Activité antiparasitaire

Quelques études ont montré que la propolis était efficace contre les trichomonas [118], les trypanosoma (responsable de la maladie du sommeil) [30], les leishmania [64] ou *Giardia lamblia* (parasitose intestinale) [1] qui sont pour la plupart des parasites très répandus dans les pays tropicaux et subtropicaux.

### Activité antioxydante

La propolis est une substance constituée de nombreux composés antioxydants : vitamines E et C et des polyphénols [2,42]. Les études ont montré que l'activité antioxydante de la propolis était positivement corrélée avec son contenu en polyphénols [45]. De ce fait, la propolis de peupliers plus riche en polyphénols possède un potentiel antioxydant supérieur à celui de la propolis verte du Brésil par exemple [58]. Dans le même esprit, on trouve que la valeur ORAC d'une résine pure et entière de propolis est supérieure à celle de ses différentes sous-fractions organiques. In vivo, la propolis réduit significativement la lipoperoxydation dans différents organes (foie, rein, poumon, cerveau) et module l'expression des enzymes antioxydantes (catalase, superoxide dismutase, glutathion peroxydase) [69,102]. Le CAPE est le composé présentant le meilleur pouvoir antioxydant [35].

### Activité anti-inflammatoire

Sur des modèles in vivo d'arthrite, d'œdème de la patte ou d'inflammation chronique et aiguë, la propolis exerce un effet anti-inflammatoire significatif [89]. Plusieurs

mécanismes d'actions ont été proposés : inhibition de l'activation de certaines molécules du système immunitaire (IL-6) et inhibition de certaines enzymes impliquées dans la voie métabolique de l'inflammation (cyclo-oxygénase, lipo-oxygénase, myéloperoxydase, NADPH-oxydase, ornithine décarboxylase) [53]. Le CAPE s'est révélé être le plus puissant modulateur du métabolisme de l'acide arachidonique à la base de la synthèse des leucotriènes et des prostaglandines pro-inflammatoires [90].

### Activité antiangiogénique

La propolis et plus spécialement l'artepelline C (propolis verte) et le CAPE (propolis de peupliers) réduisent l'angiogenèse in vitro et in vivo via une limitation de la néovascularisation, une inhibition de la prolifération et de la migration cellulaires, et ce, de manière dose-dépendante [3,4,51]. Il semble que ces effets passent par une modulation de l'expression de certains facteurs tels que VEGF, TNF ou TGF [48,103].

### Activité immunomodulatrice

La propolis possède une action immunomodulatrice in vitro et in vivo sur l'ensemble des cellules immunitaires impliquées dans la réponse innée ou acquise [71,76]. Elle stimule le pouvoir de présentation des macrophages, l'activité lytique des macrophages et des *natural killer* contre les cellules tumorales. Elle augmente la production de cytokines pro-inflammatoires (TNF- $\alpha$ , IL-6, IL-8), renforce la coopération entre les lymphocytes CD4 et CD8 et stimule la production d'anticorps par les plasmocytes [72,97]. Il a également été montré que la propolis exerçait une activité antiallergique. La prise de propolis réduit les éternuements et irritations dans le cas de rhinite allergique par inhibition de la libération d'histamine [100]. La prise orale quotidienne de propolis pendant deux mois a permis une réduction du nombre et de la sévérité des crises nocturnes et une amélioration des fonctions ventilatoires chez des patients souffrants d'asthme. En parallèle, ces auteurs ont constaté une diminution des prostaglandines, des leucotriènes et des cytokines pro-inflammatoires et une augmentation de cytokines anti-inflammatoires chez ces patients [54].

### Activité antitumorale

De très nombreuses études in vitro et in vivo ont été entreprises sur l'activité antitumorale de la propolis ou de ses principaux constituants [68,73]. Les résultats montrent un effet antiprolifératif vis-à-vis d'un très grand nombre de lignées tumorales (sang, peau, côlon, sein, prostate, poumon, foie, cerveau, rein) [23,34,60,75,112]. On estime actuellement qu'environ 70 % des cancers sont dépendants de la voie de signalisation PAK1 pour leur croissance. Diverses

études ont montré que l'extrait alcoolique de propolis et/ou ses principaux constituants étaient capables d'inhiber la voie de signalisation PAK1 en modulant l'expression et/ou l'activité d'un certain nombre de facteurs impliqués dans cette voie de signalisation telle que GTPase Rac. Dans la grande majorité des cas, l'effet antiprolifératif résulte d'une restauration du signal d'apoptose [8,47,50,107,116]. Les différentes molécules de la propolis vont pouvoir agir à différents endroits pour induire l'apoptose soit par la voie intrinsèque, via la libération du cytochrome C mitochondrial, soit par la voie extrinsèque, via l'induction de ligands TRAIL, de protéines proapoptotiques (bax, bak), des caspases, des protéines p21 et p53 et l'inhibition des protéines antiapoptotiques (Bcl-2, Bc-xl). L'effet antiprolifératif peut également, selon les lignées considérées, résulter d'un arrêt du cycle cellulaire par inhibition des cyclines ou par blocage des récepteurs hormonaux [81,117]. Des récentes études ont également montré que le CAPE pouvait inhiber la prolifération de lignées d'hépatocarcinome (Hep3B et SK-Hep1) à travers une inhibition de l'activité des métalloprotéinases MMP-2 et MMP-9, responsables de la dégradation de la membrane [26].

### Autres effets

La propolis montre un effet préventif contre les neutropénies, anémies et thrombopénies consécutives aux traitements de chimiothérapie et radiothérapie [17,59,66,106]. Ces traitements anticancéreux sont particulièrement toxiques envers certains organes (foie, cœur, rein, neurone). Des études *in vitro* et *in vivo* ont là aussi montré un effet protecteur de la propolis contre ces agents chimiques [6,16,25]. Des résultats similaires ont été trouvés avec des intoxications à différents xénobiotiques (paracétamol) [43] et polluants environnementaux (métaux lourds) [18]. Ces effets passent en partie par les propriétés antioxydantes de la propolis qui va protéger les cellules, contribuer au mécanisme de réparation de l'ADN et au mécanisme de défense endogène (surexpression des enzymes antioxydantes, maintien du glutathion intracellulaire). Une étude a également montré que la propolis pouvait prévenir l'insulinorésistance induite chez l'animal. Cet effet passerait par une modulation du métabolisme des lipides et du glucose, une inhibition de la production d'IL-1 $\beta$  et de l'activité de la NO synthase [33].

### Effets indésirables-toxiques

La toxicité de la propolis est très faible. Chez le rat, la DL<sub>50</sub> d'un extrait concentré de propolis a été évaluée à 15 g/kg. Une saisine de l'Afssa (2007-SA-0231) rapporte que la dose la plus élevée sans effets indésirables (NAOEL) est de 1 400 mg/kg chez l'animal et qu'une supplémentation de 1,95 g/j pendant 30 jours n'a pas entraîné d'effets indésirables chez l'homme [49]. Il peut exister cependant des

cas d'allergies de contact (dermatose, eczéma) avec un allergène bien identifié : le 3,3-diméthylallyl caffeate [38].

### Conclusion

Les recherches entreprises sur la propolis ont permis de montrer que celle-ci pouvait être une alternative efficace dans bon nombre de troubles et pathologies, mais également en association avec certains traitements pharmacologiques [15,98]. Il reste cependant très surprenant que, bien que la composition en principes actifs diffère fortement en fonction de l'origine botanique, les effets thérapeutiques de ces différentes propolis soient les mêmes. Il semble donc que plusieurs actifs appartenant à des propolis différentes puissent avoir les mêmes actions. Afin de mieux pouvoir appréhender les mécanismes mis en jeu, de pouvoir comparer l'efficacité des différentes propolis par rapport à une même activité, il paraît très important à l'avenir que tous les travaux de recherche identifient la source botanique de la propolis utilisée, déterminent sa composition polyphénolique et ne se cantonnent plus à son origine géographique. Pour espérer voir un jour la propolis reconnue dans l'arsenal thérapeutique officiel du médecin, il sera impératif de pouvoir garantir une teneur en principes actifs. Il existe déjà quelques standardisations proposées par certains auteurs. Que ce soit par le dosage des différentes sous-fractions polyphénoliques proposé par Popova et al. [82] ou par la teneur en flavonoïdes totaux de Gardana et al. [37], la propolis devra systématiquement être caractérisée afin de pouvoir garantir la crédibilité des résultats scientifiques.

**Conflit d'intérêt :** les auteurs ne déclarent pas de conflit d'intérêt.

### Références

1. Abdel-Fattah NS, Nada OH (2007) Effect of propolis versus metronidazole and their combined use in treatment of acute experimental giardiasis. *J Egypt Soc Parasitol* 37: 691-710
2. Ahn MR, Kumazawa S, Hamasaka T, et al. (2004) Antioxidant activity and constituents of propolis collected in various areas of Korea. *J Agric Food Chem* 52: 7286-92
3. Ahn MR, Kunimasa K, Kumazawa S, et al. (2009) Correlation between antiangiogenic activity and antioxidant activity of various components from propolis. *Mol Nutr Food Res* 53: 643-51
4. Ahn MR, Kunimasa K, Ohta T, et al. (2007) Suppression of tumor-induced angiogenesis by Brazilian propolis: major component artemisinin C inhibits *in vitro* tube formation and endothelial cell proliferation. *Cancer Lett* 252: 235-43
5. Alencar SM, Oldoni TL, Castro ML, et al. (2007) Chemical composition and biological activity of a new type of Brazilian propolis: red propolis. *J Ethnopharmacol* 113: 278-83
6. Alyane M, Kebsa LB, Boussenane HN, et al. (2008) Cardioprotective effects and mechanism of action of polyphenols extracted from propolis against doxorubicin toxicity. *Pak J Pharm Sci* 21: 201-9
7. Amoros M, Simoes CM, Girre L, et al. (1992) Synergistic effect of flavones and flavonols against herpes simplex virus type 1 in cell culture. Comparison with the antiviral activity of propolis. *J Nat Prod* 55: 1732-40

8. Avci CB, Gunduz C, Baran Y, et al. (2011) Caffeic acid phenethyl ester triggers apoptosis through induction of loss of mitochondrial membrane potential in CCRF-CEM cells. *J Cancer Res Clin Oncol* 137: 41–7
9. Bankova V (2005) Chemical diversity of propolis and the problem of standardization. *J Ethnopharmacol* 100: 114–7
10. Bankova V, Christov R, Kujumgiev A, et al. (1995) Chemical composition and antibacterial activity of Brazilian propolis. *Z Naturforsch C* 50: 167–72
11. Bankova VDA, Popov S, Evstatieva L, et al. (1992) Propolis produced in Bulgaria and Mongolia: phenolic compounds and plant origin. *Apidologie* 23: 79–85
12. Bankova VDA, Popov S, Evstatieva L, Kuleva L (1991) A study on the origin of Bulgarian propolis. *Apiacta* 40: 13–7
13. Bankova VSCS, Marcucci MC (2000) Propolis: recent advances in chemistry and plant origin. *Apidologie* 31: 3–15
14. Banskota AH, Tezuka Y, Adnyana IK, et al. (2001) Hepatoprotective and anti-*Helicobacter pylori* activities of constituents from Brazilian propolis. *Phytomedicine* 8: 16–23
15. Banskota AH, Tezuka Y, Kadota S (2001) Recent progress in pharmacological research of propolis. *Phytother Res* 15: 561–71
16. Benguedouar L, Boussenane HN, Wided K, et al. (2008) Efficiency of propolis extract against mitochondrial stress induced by antineoplastic agents (doxorubicin and vinblastin) in rats. *Indian J Exp Biol* 46: 112–9
17. Benkovic V, Knezevic AH, Dikic D, et al. (2009) Radioprotective effects of quercetin and ethanolic extract of propolis in gamma-irradiated mice. *Arh Hig Rada Toksikol* 60: 129–38
18. Bhadauria M, Nirala SK, Shukla S (2008) Multiple treatment of propolis extract ameliorates carbon tetrachloride induced liver injury in rats. *Food Chem Toxicol* 46: 2703–12
19. Bogdanov S (2010) Propolis: biological properties and medical applications. *The propolis book* chap 2
20. Boyanova L, Gergova G, Nikolov R, et al. (2005) Activity of Bulgarian propolis against 94 *Helicobacter pylori* strains in vitro by agar-well diffusion, agar dilution and disc diffusion methods. *J Med Microbiol* 54: 481–3
21. Burdock GA (1998) Review of the biological properties and toxicity of bee propolis (propolis). *Food Chem Toxicol* 36: 347–63
22. Burke TR, Jr., Fesen MR, Mazumder A, et al. (1995) Hydroxylated aromatic inhibitors of HIV-1 integrase. *J Med Chem* 38: 4171–8
23. Chen CN, Wu CL, Lin JK (2007) Apoptosis of human melanoma cells induced by the novel compounds propolin A and propolin B from Taiwanese propolis. *Cancer Lett* 245: 218–31
24. Chen CN, Wu CL, Shy HS, et al. (2003) Cytotoxic prenylflavanones from Taiwanese propolis. *J Nat Prod* 66: 503–6
25. Chopra S, Pillai KK, Husain SZ, et al. (1995) Propolis protects against doxorubicin-induced myocardial pathology in rats. *Exp Mol Pathol* 62: 190–8
26. Chung TW, Moon SK, Chang YC, et al. (2004) Novel and therapeutic effect of caffeic acid and caffeic acid phenyl ester on hepatocarcinoma cells: complete regression of hepatoma growth and metastasis by dual mechanism. *FASEB J* 18: 1670–81
27. Coelho LG, Bastos EM, Resende CC, et al. (2007) Brazilian green propolis on *Helicobacter pylori* infection. a pilot clinical study. *Helicobacter* 12: 572–4
28. Dalben-Dota KF, Faria MG, Bruschi ML, et al. (2010) Antifungal activity of propolis extract against yeasts isolated from vaginal exudates. *J Altern Complement Med* 16: 285–90
29. Dauschs A, Moraes CS, Fort P, et al. (2008) Brazilian red propolis — chemical composition and botanical origin. *Evid Based Complement Alternat Med* 5: 435–41
30. de Castro SL, Higashi KO (1995) Effect of different formulations of propolis on mice infected with *Trypanosoma cruzi*. *J Ethnopharmacol* 46: 55–8
31. Dobrowolski JW, Vohora SB, Sharma K, et al. (1991) Antibacterial, antifungal, antiamebic, antiinflammatory and antipyretic studies on propolis bee products. *J Ethnopharmacol* 35: 77–82
32. Dolci P, Ozino OI (2003) Study of the in vitro sensitivity to honey bee propolis of *Staphylococcus aureus* strains characterized by different sensitivity to antibiotics. *Ann Microbiol* 53: 233–43
33. El-Sayed el SM, Abo-Salem OM, Aly HA, et al. (2009) Potential antidiabetic and hypolipidemic effects of propolis extract in streptozotocin-induced diabetic rats. *Pak J Pharm Sci* 22: 168–74
34. Eom HS, Lee EJ, Yoon BS, et al. (2010) Propolis inhibits the proliferation of human leukaemia HL-60 cells by inducing apoptosis through the mitochondrial pathway. *Nat Prod Res* 24: 375–86
35. Farooqui T, Farooqui A (2010) Molecular mechanism underlying the therapeutic activities of propolis: a critical review. *Curr Nutr Food Sci* 6: 186–99
36. Fernandes Junior A, Balestrin EC, Betoni JE, et al. (2005) Propolis: anti-*Staphylococcus aureus* activity and synergism with antimicrobial drugs. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 100: 563–6
37. Gardana C, Scaglianti M, Pietta P, et al. (2007) Analysis of the polyphenolic fraction of propolis from different sources by liquid chromatography-tandem mass spectrometry. *J Pharm Biomed Anal* 45: 390–9
38. Gardana C, Simonetti P (2011) Evaluation of allergens in propolis by ultra-performance liquid chromatography/tandem mass spectrometry. *Rapid Commun Mass Spectrom* 25: 1675–82
39. Gekker G, Hu S, Spivak M, et al. (2005) Anti-HIV-1 activity of propolis in CD4(+) lymphocyte and microglial cell cultures. *J Ethnopharmacol* 102: 158–63
40. Ghisalberti EL (1979) Propolis: a review. *Bee World* 60: 59–84
41. Giurcaneanu F, Crisan I, Esanu V, et al. (1988) Treatment of cutaneous herpes and herpes zoster with Nivcrisol-D. *Virologie* 39: 21–4
42. Gomez-Romero M, Arraez-Roman D, Moreno-Torres R, et al. (2007) Antioxidant compounds of propolis determined by capillary electrophoresis-mass spectrometry. *J Sep Sci* 30: 595–603
43. Gonzalez RR, Rodriguez D, Gonzalez S, et al. (1994) Hepatoprotective effects of propolis extract on paracetamol-induced liver damage in mice. *Phytother Res* 8: 229–32
44. Greenaway WST, Whatler FR (1990) The composition and plant origins of propolis. *Bee World* 71: 107–18
45. Gregoris E, Stevanato R (2010) Correlations between polyphenolic composition and antioxidant activity of Venetian propolis. *Food Chem Toxicol* 48: 76–82
46. Hernandez IM, Fernandez MC, Cuesta-Rubio O, et al. (2005) Poly-prenylated benzophenone derivatives from Cuban propolis. *J Nat Prod* 68: 931–4
47. Huang WJ, Huang CH, Wu CL, et al. (2007) Propolin G, a prenylflavanone, isolated from Taiwanese propolis, induces caspase-dependent apoptosis in brain cancer cells. *J Agric Food Chem* 55: 7366–76
48. Izuta H, Shimazawa M, Tsuruma K, et al. (2009) Bee products prevent VEGF-induced angiogenesis in human umbilical vein endothelial cells. *BMC Complement Altern Med* 9: 45
49. Jasprica I, Mornar A, Debeljak Z, et al. (2007) In vivo study of propolis supplementation effects on antioxidative status and red blood cells. *J Ethnopharmacol* 110: 548–54
50. Kampa M, Alexaki VI, Notas G, et al. (2004) Antiproliferative and apoptotic effects of selective phenolic acids on T47D human breast cancer cells: potential mechanisms of action. *Breast Cancer Res* 6: R63–R74
51. Keshavarz M, Mostafaie A, Mansouri K, et al. (2009) Inhibition of corneal neovascularization with propolis extract. *Arch Med Res* 40: 59–61
52. Khalil ML (2006) Biological activity of bee propolis in health and disease. *Asian Pac J Cancer Prev* 7: 22–31
53. Khayyal MT, el-Ghazaly MA, el-Khatib AS (1993) Mechanisms involved in the antiinflammatory effect of propolis extract. *Drugs Exp Clin Res* 19: 197–203
54. Khayyal MT, el-Ghazaly MA, el-Khatib AS, et al. (2003) A clinical pharmacological study of the potential beneficial effects of a propolis food product as an adjuvant in asthmatic patients. *Fundam Clin Pharmacol* 17: 93–102



55. Koo H, Rosalen PL, Cury JA, et al. (2002) Effects of compounds found in propolis on *Streptococcus mutans* growth and on glucosyltransferase activity. *Antimicrob Agents Chemother* 46: 1302–9
56. Kujumgiev A, Tsvetkova I, Serkedjieva Y, et al. (1999) Antibacterial, antifungal and antiviral activity of propolis of different geographic origin. *J Ethnopharmacol* 64: 235–40
57. Kumazawa S, Goto H, Hamasaka T, et al. (2004) A new prenylated flavonoid from propolis collected in Okinawa, Japan. *Biosci Biotechnol Biochem* 68: 260–2
58. Kumazawa SH, Nakayama T (2004) Antioxidant activity of propolis of various geographic origins. *Food Chem* 84: 329–39
59. Lahouel MFJ (2004) Role of flavonoids in the prevention of haematotoxicity due to chemotherapeutic agents. *Haema* 7: 313–20
60. Liao YR, Hsu JY, Chu JJ, et al. (2010) Caffeic acid phenethyl ester suppresses the induction of eotaxin in human lung fibroblast cells. *J Asthma* 47: 233–7
61. Liu AL, Wang HD, Lee SM, et al. (2008) Structure-activity relationship of flavonoids as influenza virus neuraminidase inhibitors and their in vitro anti-viral activities. *Bioorg Med Chem* 16: 7141–7
62. Lotfy M (2006) Biological activity of bee propolis in health and disease. *Asian Pac J Cancer Prev* 7: 22–31
63. Lu LC, Chen YW, Chou CC (2005) Antibacterial activity of propolis against *Staphylococcus aureus*. *Int J Food Microbiol* 102: 213–20
64. Machado GM, Leon LL, De Castro SL (2007) Activity of Brazilian and Bulgarian propolis against different species of *Leishmania*. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 102: 73–7
65. Marcucci MC (1995) Propolis: chemical composition, biological properties and therapeutic activity. *Apidologie* 26: 83–99
66. Montoro A, Barquintero JF, Almonacid M, et al. (2011) Concentration-dependent protection by ethanol extract of propolis against gamma-ray-induced chromosome damage in human blood lymphocytes. *Evid Based Complement Alternat Med* 174853
67. Murad JM, Calvi SA, Soares AM, et al. (2002) Effects of propolis from Brazil and Bulgaria on fungicidal activity of macrophages against *Paracoccidioides brasiliensis*. *J Ethnopharmacol* 79: 331–4
68. Najafi MF, Vahedy F, Seyyedini M, et al. (2007) Effect of the water extracts of propolis on stimulation and inhibition of different cells. *Cytotechnology* 54: 49–56
69. Okutan H, Ozcelik N, Yilmaz HR, et al. (2005) Effects of caffeic acid phenethyl ester on lipid peroxidation and antioxidant enzymes in diabetic rat heart. *Clin Biochem* 38: 191–6
70. Onlen Y, Tamer C, Oksuz H, et al. (2007) Comparative trial of different anti-bacterial combinations with propolis and ciprofloxacin on *Pseudomonas keratitis* in rabbits. *Microbiol Res* 162: 62–8
71. Orsatti CL, Missima F, Pagliarone AC, et al. (2010) Th1/Th2 cytokines' expression and production by propolis-treated mice. *J Ethnopharmacol* 129: 314–8
72. Orsi ROF, Soares SRC, Calvi A, et al. (2000) Immunomodulatory action of propolis on macrophage activation. *J Venom Anim Toxins* 6: 205–19
73. Orsolic N (2010) A review of propolis antitumour action in vivo and in vitro. *J AAS* 2: 1–20
74. Ozcan M (2004) Inhibition of *Aspergillus parasiticus* NRRL 2999 by pollen and propolis extracts. *J Med Food* 7: 114–6
75. Padmavathi R, Senthilnathan P, Chodon D, et al. (2006) Therapeutic effect of paclitaxel and propolis on lipid peroxidation and antioxidant system in 7,12 dimethyl benz(a)anthracene-induced breast cancer in female Sprague Dawley rats. *Life Sci* 78: 2820–5
76. Park JH, Lee JK, Kim HS, et al. (2004) Immunomodulatory effect of caffeic acid phenethyl ester in Balb/c mice. *Int Immunopharmacol* 4: 429–36
77. Park YK, Alencar SM, Aguiar CL (2002) Botanical origin and chemical composition of Brazilian propolis. *J Agric Food Chem* 50: 2502–6
78. Park YK, Paredes-Guzman JF, Aguiar CL, et al. (2004) Chemical constituents in *Baccharis dracunculifolia* as the main botanical origin of southeastern Brazilian propolis. *J Agric Food Chem* 52: 1100–3
79. Pavilonis A, Baranauskas A, Puidokaite L, et al. (2008) Antimicrobial activity of soft and purified propolis extracts. *Medicina (Kaunas)* 44: 977–83
80. Piccinelli AL, Lotti C, Campone L, et al. (2011) Cuban and Brazilian red propolis: botanical origin and comparative analysis by high-performance liquid chromatography-photodiode array detection/electrospray ionization tandem mass spectrometry. *J Agric Food Chem* 59: 6484–91
81. Popolo A, Piccinelli AL, Morello S, et al. (2011) Cytotoxic activity of nemorosone in human MCF-7 breast cancer cells. *Can J Physiol Pharmacol* 89: 50–7
82. Popova M, Bankova V, Butovska D, et al. (2004) Validated methods for the quantification of biologically active constituents of poplar-type propolis. *Phytochem Anal* 15: 235–40
83. Popova MPBV, Bogdanov S, Tsvetkova I, et al. (2007) Chemical characteristics of poplar type propolis of different geographic origin. *Apidologie* 38: 306–11
84. Popova M, Trusheva B, Antonova D, et al. (2011) The specific chemical profile of Mediterranean propolis from Malta. *Food Chem* 126: 1431–5
85. Popova M, Graikou K, Bankova V, et al. (2008) Chemical composition of 10 selected samples of Mediterranean propolis. *Planta medica* 74: 1100–1
86. Popova M P, Graikou K, Chinou I, et al. (2010) GC-MS profiling of diterpene compounds in Mediterranean propolis from Greece. *J Agric Food Chem* 58: 3167–76
87. Popravko SA (1978) Chemical composition of propolis, its origin and standardization. In: Remarkable Hive product: propolis. Apimondia, Bucarest, pp. 15–8
88. Raghukumar R, Vali L, Watson D, et al. (2010) Antimethicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) activity of 'pacific propolis' and isolated prenylflavanones. *Phytother Res* 24: 1181–7
89. Ramos AFN, Miranda JL (2007) Propolis: a review of its anti-inflammatory and healing actions. *J Venom Anim Toxins Incl Trop Dis* 13: 697–710
90. Rossi A, Ligresti A, Longo R, et al. (2002) The inhibitory effect of propolis and caffeic acid phenethyl ester on cyclooxygenase activity in J774 macrophages. *Phytomedicine* 9: 530–5
91. Salatino A, Teixeira EW, Negri G, et al. (2005) Origin and chemical variation of Brazilian propolis. *Evid Based Complement Alternat Med* 2: 33–8
92. Samet N, Laurent C, Susarla SM, et al. (2007) The effect of bee propolis on recurrent aphthous stomatitis: a pilot study. *Clin Oral Investig* 11: 143–7
93. Santos VR, Gomes RT, de Mesquita RA, et al. (2008) Efficacy of Brazilian propolis gel for the management of denture stomatitis: a pilot study. *Phytother Res* 22: 1544–7
94. Sawaya AC, Abdelnur PV, Eberlin MN, et al. (2010) Fingerprinting of propolis by easy ambient sonic-spray ionization mass spectrometry. *Talanta* 81: 100–8
95. Scazzocchio F, D'Auria FD, Alessandrini D, et al. (2006) Multifactorial aspects of antimicrobial activity of propolis. *Microbiol Res* 161: 327–33
96. Schnitzler P, Neuner A, Nolkemper S, et al. (2010) Antiviral activity and mode of action of propolis extracts and selected compounds. *Phytother Res* 24(Suppl 1): S20–S8
97. Sforcin JM (2007) Propolis and the immune system: a review. *J Ethnopharmacol* 113: 1–14
98. Sforcin JM, Bankova V (2011) Propolis: is there a potential for the development of new drugs? *J Ethnopharmacol* 133: 253–60
99. Shimizu T, Hino A, Tsutsumi A, et al. (2008) Anti-influenza virus activity of propolis in vitro and its efficacy against influenza infection in mice. *Antivir Chem Chemother* 19: 7–13
100. Shinmei Y, Yano H, Kagawa Y, et al. (2009) Effect of Brazilian propolis on sneezing and nasal rubbing in experimental allergic rhinitis of mice. *Immunopharmacol Immunotoxicol* 31: 688–93
101. Silici S, Kutluca S (2005) Chemical composition and antibacterial activity of propolis collected by three different races of honeybees in the same region. *J Ethnopharmacol* 99: 69–73
102. Sobocanec S, Sverko V, Balog T, et al. (2006) Oxidant/antioxidant properties of Croatian native propolis. *J Agric Food Chem* 54: 8018–26
103. Song YS, Park EH, Jung KJ, et al. (2002) Inhibition of angiogenesis by propolis. *Arch Pharm Res* 25: 500–4

104. Speciale A, Costanzo R, Puglisi S, et al. (2006) Antibacterial activity of propolis and its active principles alone and in combination with macrolides, beta-lactams and fluoroquinolones against microorganisms responsible for respiratory infections. *J Chemother* 18: 164–71
105. Stepanovic S, Antic N, Dakic I, et al. (2003) In vitro antimicrobial activity of propolis and synergism between propolis and antimicrobial drugs. *Microbiol Res* 158: 353–7
106. Suzuki I, Hayashi I, Takaki T, et al. (2002) Antitumor and anti-cytopenic effects of aqueous extracts of propolis in combination with chemotherapeutic agents. *Cancer Biother Radiopharm* 17: 553–62
107. Szliszka E, Czuba ZP, Domino M, et al. (2009) Ethanolic extract of propolis (EEP) enhances the apoptosis-inducing potential of TRAIL in cancer cells. *Molecules* 14: 738–54
108. Tomás-Barberán FGV, Vit-Oliviera C, Ferreres P, Tomás-Lorente F (1993) Phytochemical evidence for the botanical origin of tropical propolis from Venezuela. *Phytochemistry* 34: 191–6
109. Trusheva B, Popova M, Koendhori E B, et al. (2011) Indonesian propolis: chemical composition, biological activity and botanical origin. *Nat Prod Res* 25: 606–13
110. Trusheva B, Popova M, Naydenki H, et al. (2004) New polyisoprenylated benzophenones from Venezuelan propolis. *Fitoterapia* 75: 683–9
111. Uzel A, Sorkun K, Oncag O, et al. (2005) Chemical compositions and antimicrobial activities of four different Anatolian propolis samples. *Microbiol Res* 160: 189–95
112. Valente MJ, Baltazar AF, Henrique R, et al. (2011) Biological activities of Portuguese propolis: protection against free radical-induced erythrocyte damage and inhibition of human renal cancer cell growth in vitro. *Food Chem Toxicol* 49: 86–92
113. Velikova M, Bankova V, Sorkun K, et al. (2000) Propolis from the Mediterranean region: chemical composition and antimicrobial activity. *Z Naturforsch C* 55: 790–3
114. Viuda-Martos M, Ruiz-Navajas Y, Fernandez-Lopez J, et al. (2008) Functional properties of honey, propolis, and royal jelly. *J Food Sci* 73: R117–R24
115. Vynograd N, Vynograd I, Sosnowski Z (2000) A comparative multi-centre study of the efficacy of propolis, acyclovir and placebo in the treatment of genital herpes (HSV). *Phytomedicine* 7: 1–6
116. Watabe M, Hishikawa K, Takayanagi A, et al. (2004) Caffeic acid phenethyl ester induces apoptosis by inhibition of NFkappaB and activation of Fas in human breast cancer MCF-7 cells. *J Biol Chem* 279: 6017–26
117. Weng MS, Liao CH, Chen CN, et al. (2007) Propolin H from Taiwanese propolis induces G1 arrest in human lung carcinoma cells. *J Agric Food Chem* 55: 5289–98
118. Xu BH, Shi MZ (2006) An in vitro test of propolis against *Trichomonas vaginalis*. *Zhongguo Ji Sheng Chong Xue Yu Ji Sheng Chong Bing Za Zhi* 24: 477–8
119. Yang HY, Chang CM, Chen YW, et al. (2006) Inhibitory effect of propolis extract on the growth of *Listeria monocytogenes* and the mutagenicity of 4-nitroquinoline-N-oxide. *J Sci Food Agric* 86: 937–43