

REVUE BIBLIOGRAPHIQUE

NANOPARTICULES À BASE DE BODIPY POUR LA PHOTOTHÉRAPIE

1 Définition et Propriétés du BODIPY de base

1.1 Définition

Le **BODIPY** est un colorant organique dont le nom IUPAC (nom officiel) est **4,4-difluoro-4-bora-3a,4a-diaza-s-indacène** [1, 2, 8]. Le terme BODIPY lui-même est un acronyme dérivé de sa composition qui signifie **Boron DI Pyrromethene** [1].

C'est un fluorophore organique polyvalent qui a émergé comme une plateforme essentielle en imagerie cellulaire et dans les applications thérapeutiques [1, 2]. C'est une classe de colorants organiques synthétisée pour la première fois en 1968 [1, 8, 2, 23]. Le squelette BODIPY présente de multiples positions : α (1, 2, 6, 7), β (3, 5) et **meso** (8) où des substituants peuvent être ajoutés. La capacité à modifier chimiquement le cœur BODIPY (ajustabilité spectrale) est une propriété clé qui permet de fine-tuner (ajuster) ses **longueurs d'onde d'absorption et d'émission**, crucial pour l'adapter à différentes applications, notamment la photothérapie dans la fenêtre NIR [2, 1].

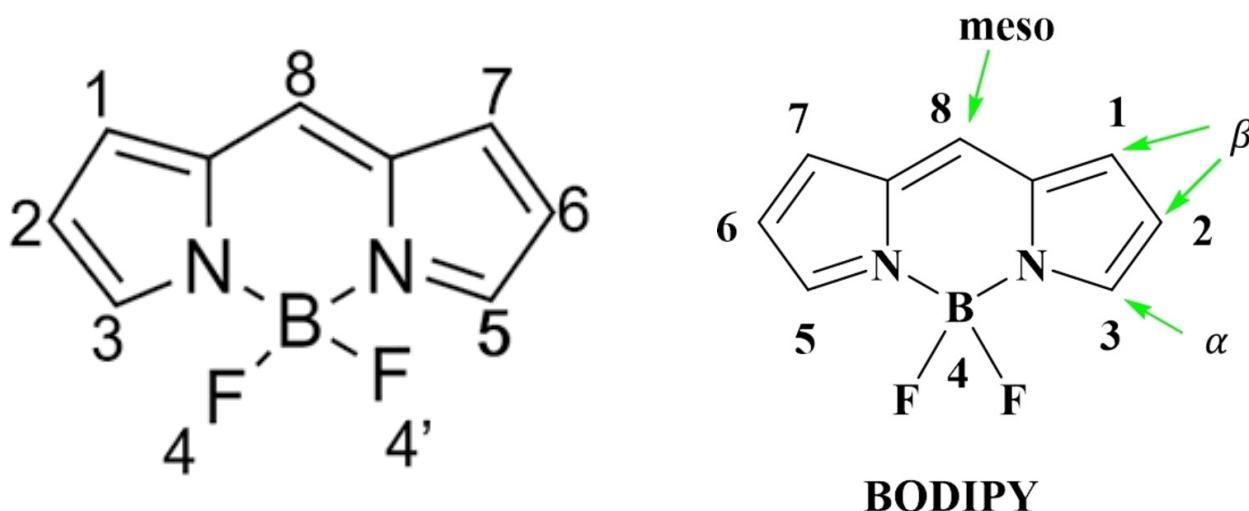


FIGURE 1 – BODIPY de base

1.2 Structure, propriétés physico-chimiques et optiques

Le BODIPY possède une structure centrale bien définie, qui lui confère ses propriétés photophysiques uniques [1, 2, 8]. Sa structure de base est un cadre tricyclique [8] formé des éléments suivants :

- **Squelette Central et forme plane** : Le cœur du BODIPY est constitué d'un hétérocycle aromatique à cinq chaînons contenant de l'azote [2]. Sa conformation **rigide et planaire** favorise une **bonne absorption et émission de la lumière** [8, 23].
- **Deux Unités Pyrrole** : Le squelette est composé de deux unités pyrrole reliées par un **Pont Méthine** (un atome de carbone) [8].
- **Centre Difluorure de Bore** : Le centre de la molécule est stabilisé par un atome de **bore (B)**, qui est chélaté aux atomes d'azote des deux pyrroles [8]. Cet atome de bore est lié à deux atomes de **fluor (F)**, ce qui contribue à la **fluorescence** du composé. Cette coordination forme le groupement **difluorure de bore (BF₂)** [1] et assure la stabilité de la structure [8].

Le BODIPY possède une structure bien définie, qui lui confère ses propriétés photophysiques uniques [1, 2, 8]. C'est une molécule polyvalente reconnue pour ces propriétés exceptionnelles, qui la rendent précieuse en imagerie cellulaire, en thérapie et qui en font de lui un candidat idéal pour la conception de photosensibilisateurs (PSs) [1, 23, 2] :

- **Haute Stabilité et Rendement Quantique** : Il possède une excellente photostabilité et des rendements quantiques de fluorescence (Φ_{fluor}) élevés (souvent proches de 0,8) [1, 2, 8, ?], permettant une imagerie de haute fidélité [1, 3, 2].
- **Absorption et Émission** : Il présente de **forts coefficients d'extinction molaire** et des **bandes d'absorption** et d'**émission nettes** dans les régions visible et proche infrarouge (NIR) du spectres électromagnétiques avec des pics bien définis [1, 2, 8].
- **Ajustabilité Spectrale** : La structure BODIPY peut être facilement modifiée chimiquement, permettant d'ajuster les propriétés photophysiques (tunability) et de décaler leur absorption vers la fenêtre thérapeutique du NIR-I (600-900 nm), ce qui est essentiel pour une pénétration en profondeur dans les tissus et pour la conception des dérivés BODIPY [1, 2].

Le BODIPY est un fluorophore flexible, constituant une plateforme de développement de médicaments fascinante, dont les propriétés peuvent être ajustées par des modifications structurales appropriées [2, 5].

2 Dérivés Spécifiques de BODIPY

Les modifications chimiques du squelette BODIPY permettent de basculer l'utilisation de la molécule vers l'imagerie (fluorescence) ou dans les photothérapie (PDT/PTT), afin d'optimiser la production d'espèces cytotoxiques (ROS et chaleur) et d'assurer le ciblage.[1].

2.1 Dérivés Halogénés : Iodo-BODIPY

L'**Iodo-BODIPY** est un photosensibilisateur (PS) conçu pour maximiser la production d'espèces réactives de l'oxygène (ROS), essentielles à l'efficacité de la PDT [1]. Il est obtenu en substituant **deux atomes d'Iode** aux positions α (**2, 6**) du cœur BODIPY [1, ?] à l'aide de réactifs d'addition électrophile (NBS et N-iodosuccinimide (NIS), respectivement) [8, ?].

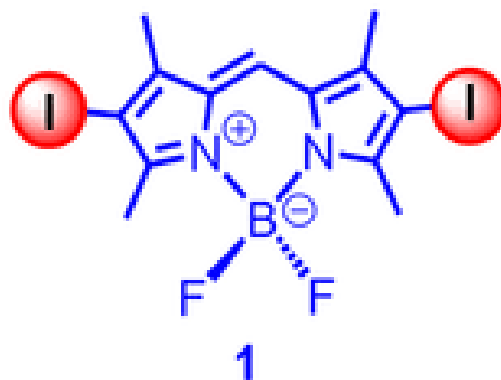


FIGURE 2 – Iodo-BODIPY

Pour que la Thérapie Photodynamique (PDT) soit efficace, le PS doit passer de l'état excité singulet (S_1) à l'état triplet (T_1) via le **Passage Intersystème (ISC)** [6, 7].

Effet d'Atome Lourd (HAE) : L'incorporation d'atomes lourds, tels que l'iode (Iodo-BODIPY), notamment aux positions **2** et **6** du cœur BODIPY, est la stratégie la plus courante [8]. Cette halogénéation **réduit la fluorescence** (Φ_{fluor}) tout en **augmentant significativement la génération d'oxygène singulet** ($^1\text{O}_2$) [8, 9], grâce à l'augmentation du couplage spin-orbite (SOC) qui favorise l'**Intersystème** (ISC) [10, 11]. C'est pour cette raison que l'iode est souvent préféré au brome. [?, 8, 2]

2.2 TPP-BODIPY (Triarylphosphonium-BODIPY)

Le **TPP-BODIPY** est un BODIPY fonctionnalisé par un groupement **triarylphosphonium** (TPP^+), dont l'objectif principal est d'assurer la localisation spécifique du photosensibilisateur dans les mitochondries des cellules cancéreuses [5, 23]. Ce groupement **triarylphosphonium** (TPP^+) fait partie des cations lipophiles délocalisés les plus couramment utilisés comme "**GPS biologique**" pour le ciblage mitochondrial [8, 23, 14, 5]. Le ciblage mitochondrial est essentiel car les mitochondries sont des régulateurs multifacettes de la mort cellulaire [12].

- Les BODIPY fonctionnalisés au (TPP^+) sont des outils puissants pour l'imagerie mitochondriale dans les cellules vivantes, grâce à la **haute stabilité** et aux **rendements quantiques de fluorescence** de la base BODIPY [1, 23]. Ils permettent d'évaluer la fonction et la santé mitochondriales [8].
- La combinaison d'un groupement **cationique lipophile** (comme l'*ammonium quaternaire*, très similaire au TPP^+ dans sa fonction de ciblage) et d'une **halogénéation (Iodo)** a permis la synthèse de **BODIPY cationiques** qui présentent un **faible niveau de toxicité en l'absence de lumière (toxicité sombre négligeable)** mais une **cytotoxicité significative** après activation lumineuse contre des lignées cellulaires cancéreuses [8].

En résumé, l'**Iodo-BODIPY** est la partie du complexe qui donne le pouvoir destructeur (PDT) en générant efficacement des **ROS** grâce à l'**effet d'atome lourd**, tandis que le **TPP-BODIPY** est la partie qui donne la **précision chirurgicale (le ciblage)**, en s'assurant que ce pouvoir destructeur est concentré sur les mitochondries des cellules cancéreuses [8].

3 Conception de Nanoparticules (NPs) de BODIPY

Bien que les BODIPY soient efficaces, ils sont souvent intrinsèquement hydrophobes et peuvent souffrir de l'effet d'extinction induite par l'agrégation en milieu aqueux [15]. Le passage à des nano-photosensibilisateurs (NPs) permet de contourner ces limitations [4, 16].

TABLE 1 – Avantages et Méthodes d'Encapsulation des BODIPY en Nanoparticules

Avantages des NPs de BODIPY	Méthodes de Préparation
Amélioration de la Solubilité et de la biocompatibilité [4, 15].	Précipitation Moléculaire/Nanoprécipitation : Utilisée pour les conjugués amphiphiles, comme le BrBDP-2PTX, qui s'auto-assemblent en NPs stables [17, 4].
Accumulation Améliorée au niveau tumoral via l'effet de perméabilité et de rétention accrues (EPR) et le ciblage actif [4, 18].	Encapsulation Polymérique : Utilisation de polymères ou de liposomes pour enrober les BODIPY hydrophobes [4, 19, 20].
Fonctionnalisation : La matrice NP peut intégrer d'autres agents (chimio, ADN) ou être modifiée par des ligands de ciblage [21, 16].	Interactions Supramoléculaires : Utilisation de cyclodextrines (CD) ou d'autres interactions pour former des nanostructures [4].

4 Rôle dans le Traitement du Cancer (PDT/PTT) Synergique

Les nanoparticules de BODIPY sont des agents théranostiques puissants qui facilitent la destruction des cellules cancéreuses et la surveillance en temps réel [1, 4].

- **Thérapie Synergique** : Les nanoparticules de BODIPY sont au centre des plateformes théranostiques combinant la **PDT** (génération de ROS cytotoxiques) et la **PTT** (conversion de lumière en chaleur) [1, 4, 22].
- **Ciblage Subcellulaire** : Le ciblage mitochondrial par les **dérivés cationiques (TPP-BODIPY)** est crucial. Cette accumulation assure que la génération de ROS (via Iodo-BODIPY activé) détruit précisément le centre énergétique de la cellule, induisant l'apoptose [8, 23, 13, 14].
- **Surmonter la Résistance** : L'ingénierie des NPs permet de contourner la **chimiorésistance**, par exemple en co-délivrant des agents cytotoxiques (comme le PTX) et le PS [17].
- **Exemples d'Application** : Des dimères de BODIPY iodés encapsulés dans des liposomes chargés positivement (DOTAP :POPC) ont démontré une activité élevée contre des lignées cellulaires agressives, notamment le **Cancer du Sein Triple Négatif** [20].

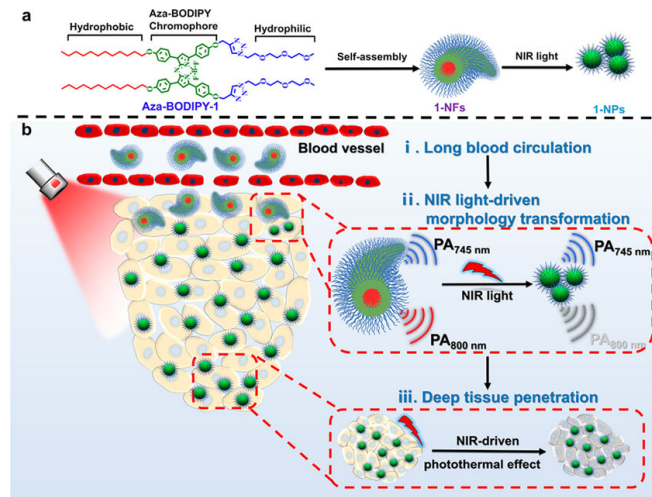


FIGURE 3 – **Nanoparticule de BODIPY Théranostique** : Illustration d'une nanoparticule encapsulant un BODIPY fonctionnalisé (Iodo-BODIPY pour PDT et/ou PTT) et un groupement TPP⁺ pour le ciblage mitochondrial. Montrer l'activation par lumière NIR, la génération de chaleur/ROS et l'accumulation sélective dans la mitochondrie.

Références

- [1] Kumar, A. et al. (2025). *BODIPY-based photosensitizers for cancer therapy*. Journal of Photochemistry.
- [2] Das, S. et al. (2023). *BODIPY fluorophores in biomedical applications*. Chemical Reviews.
- [3] Ma, L. et al. (2025). *Near-infrared BODIPY derivatives*. Advanced Materials.
- [4] Sun, W. et al. (2019). *BODIPY-based nanoparticles for phototherapy*. Nature Communications.
- [5] Chen, Y. et al. (2024). *Structural modifications of BODIPY*. Organic Letters.
- [6] Pinho, E. et al. (2024). *Photodynamic therapy mechanisms*. Photochemical Sciences.
- [7] Awuah, S. G., You, Y. (2012). *Boron dipyrromethene (BODIPY)-based photosensitizers for photodynamic therapy*. RSC Advances.
- [8] Bongo, M. et al. (2025). *Iodo-BODIPY derivatives for enhanced PDT*. European Journal of Medicinal Chemistry.
- [9] Nguyen, V. et al. (2021). *Heavy atom effect in BODIPY photosensitizers*. Chemistry - A European Journal.
- [10] Ponte, F. et al. (2018). *Spin-orbit coupling in halogenated BODIPYs*. Physical Chemistry Chemical Physics.
- [11] Zhang, X. F. et al. (2013). *The mechanisms of photosensitization by halogenated BODIPY dyes*. Journal of Physical Chemistry A.
- [12] Bock, F. J., Tait, S. W. G. (2020). *Mitochondria as multifaceted regulators of cell death*. Nature Reviews Molecular Cell Biology.
- [13] Qi, S. et al. (2019). *Mitochondria-targeted photosensitizers for cancer therapy*. Chemical Society Reviews.
- [14] Lee, H. et al. (2024). *TPP-functionalized BODIPY for mitochondrial targeting*. Bioconjugate Chemistry.
- [15] Rong, M. et al. (2024). *Overcoming aggregation-caused quenching in BODIPY*. ACS Applied Materials & Interfaces.
- [16] Chen, J. et al. (2025). *Nano-photosensitizers based on BODIPY*. Advanced Healthcare Materials.
- [17] Zhang, W. et al. (2018). *BrBDP-2PTX nanoparticles for combined therapy*. Biomaterials.
- [18] Janakiraman, S. et al. (2025). *EPR effect in tumor targeting*. Drug Delivery Reviews.
- [19] Malacarne, D. et al. (2024). *Polymeric encapsulation of photosensitizers*. Journal of Controlled Release.
- [20] Porolnik, K. et al. (2024). *Liposomal BODIPY dimers for triple-negative breast cancer*. Molecular Pharmaceutics.
- [21] Ndongwe, T. et al. (2024). *Functionalized nanoparticles for targeted delivery*. Nanomedicine.
- [22] Wang, Z. et al. (2025). *Synergistic PDT/PTT platforms*. Advanced Functional Materials.
- [23] Ahmad, I. et al. (2025). *ROS generation in mitochondria-targeted PDT*. Free Radical Biology and Medicine.