

# **Optimisation des nanoparticules de BODIPY pour des thérapies PDT/PTT ciblées contre les cellules de TNBC**

Plan de Revue de littérature - Master 2 Physique

Auteur : Corine KENGNE  
Date : 15 novembre 2025

# Table des matières

Introduction générale . . . . .	3
0.1 Le TNBC : caractéristiques biologiques et défis thérapeutiques . . . . .	3
0.1.1 Définition et Caractérisation Moléculaire . . . . .	3
0.1.2 Causes et distinction par rapport à d'autres cancers . . . . .	3
0.1.3 Caractéristiques Cliniques et Pronostic . . . . .	3
0.1.4 Le Défi Thérapeutique . . . . .	3
0.1.5 Les Stratégies de Ciblage et Vulnérabilités Biologiques . . . . .	3
0.2 Bases théoriques de la PDT et de la PTT . . . . .	3
0.2.1 Thérapie photodynamique (PDT) . . . . .	3
0.2.2 Thérapie photothermique (PTT) . . . . .	3
0.2.3 Synergie PDT/PTT . . . . .	3
0.3 Agents Théranostiques basés sur la structure BODIPY . . . . .	3
0.3.1 Définition et Propriétés du BODIPY de base . . . . .	3
0.3.2 Dérivés Spécifiques de BODIPY . . . . .	3
0.3.3 TPP-BODIPY (Triarylphosphonium-BODIPY) . . . . .	3
0.3.4 Rôle dans le Traitement du Cancer (PDT/PTT) Synergique . . . . .	3
0.4 Méthodologie Computationnelle (Justification du choix des méthodes de haut niveau) . . . . .	4
0.4.1 DFT . . . . .	4
0.4.2 Méthodes d'État Spécifique (OO-DFT/ $\Delta$ DFT) . . . . .	4
0.4.3 ADC(2) . . . . .	4
0.5 Limitations actuelles et défis . . . . .	4
Conclusion générale . . . . .	4
Bibliographie . . . . .	4

# Introduction générale

Ici les points clés à aborder seront :

- **Contexte scientifique** : • Parler de manière générale du Fardeau du cancer du sein dans le monde.
  - Spécificité du Triple Negative Breast Cancer (TNBC) qui représente un archétype des cancers chimiorésistants, nécessitant de nouvelles stratégies de ciblage
  - Parler des thérapies actuelles en donnant leurs avantages et leurs limites
  - Besoin de nouvelles stratégies théranostiques : rôle émergent des nanotechnologies et des thérapies photoniques , il sera question de dire d'une façon générale pourquoi la **PDT** ( **Thérapie Photodynamique**) et la **PTT** ( **Thérapie Photothermique** ) sont pertinentes pour les cancers résistants.
- **Problématique** : *Comment la chimie quantique peut-elle guider la conception rationnelle de nanoparticules à base de BODIPY afin d'optimiser leurs propriétés structurales et photophysiques pour une efficacité simultanée en PDT et en PTT, tout en intégrant des stratégies de ciblage sélectif des cellules cancéreuses et en tenant compte de la variabilité inter-individuelle des tumeurs ainsi que du type de lumière utilisé pour leur activation ?*
- **Objectifs générales** *L'objectif général est de concevoir *in silico* un agent théranostique BODIPY, véritable « cheval de Troie » moléculaire, optimisé pour absorber efficacement dans la fenêtre NIR-I afin d'assurer une pénétration lumineuse profonde, tout en présentant des performances PDT/PTT élevées et un système de ciblage mitochondrial permettant une accumulation sélective dans les cellules de TNBC.*
- **Objectifs spécifiques** : • **Conception et validation des prototypes BODIPY** : Développer trois molécules modèles – un BODIPY de référence, un BODIPY halogéné pour renforcer la PDT, et un BODIPY halogéné-cationique pour la thérapie combinée et le ciblage – puis valider la fiabilité des calculs *in silico* (notamment ADC(2) pour  $\lambda_{max}$  ) en les comparant aux données expérimentales.
  - **Optimisation des propriétés optiques (NIR)** : Déterminer avec précision via ADC(2)  $\lambda_{max}$  pour garantir une absorption dans la fenêtre NIR-I(600–900 nm), pour garantir une pénétration lumineuse optimale
  - **Évaluation du potentiel théranostique (PDT + PTT)** : Quantifier l'efficacité PDT par le calcul du couplage spin-orbite (SOC) pour évaluer l'effet d'atome lourd et l'écart singulet-triplet ( $\Delta E_{ST}$  ; puis estimer le potentiel PTT via l'énergie adiabatique  $E_{ad}$  entre les états optimisés  $S_0$  et  $S_1$  afin d'estimer la capacité de la molécule à dissiper l'énergie sous forme de chaleur
  - **Validation du ciblage mitochondrial et sélection finale** : Analyser la distribution de charge et le potentiel électrostatique (MEP) des prototypes cationiques pour confirmer un ciblage mitochondrial efficace, puis comparer et classer les trois molécules via une matrice de scoring intégrant les critères **NIR**, **PDT**, **PTT** et **ciblage** afin d'identifier le candidat optimal.
- **Portée et limites.** Cette approche s'appuie sur des méthodes de chimie quantique avancées (DFT, ADC(2)) pour la modélisation des molécules isolées en phase gazeuse et en solution aqueuse. Le travail comble une lacune théorique majeure concernant la modélisation des BODIPY, dont le « caractère légèrement couche ouverte » rend les méthodes classiques de prédiction (comme la TD-DFT) souvent imprécises pour les états excités.
- **Contribution scientifique** : Une contribution centrale de ce travail est de vali-

der l'utilisation de méthodes orbitales-optimisées (OO-DFT ou  $\Delta DFT$ ) et multi-références (comme FIC-NEVPT2) pour modéliser avec précision les transitions intersystémiques (ISC) et les écarts  $\Delta E_{ST}$ , essentiels à l'efficacité de la PDT. Ce protocole intégré, combinant la spectroscopie (ADC(2) pour  $\lambda_{\max}$ ) et l'analyse de ciblage (MEP), fournit un cadre méthodologique rigoureux et reproduit pour la sélection rationnelle du candidat optimal, prêt pour les développements expérimentaux futurs.

## 0.1 Le TNBC : caractéristiques biologiques et défis thérapeutiques

- 0.1.1 Définition et Caractérisation Moléculaire
- 0.1.2 Causes et distinction par rapport à d'autres cancers
- 0.1.3 Caractéristiques Cliniques et Pronostic
- 0.1.4 Le Défi Thérapeutique
- 0.1.5 Les Stratégies de Ciblage et Vulnérabilités Biologiques

## 0.2 Bases théoriques de la PDT et de la PTT

- 0.2.1 Thérapie photodynamique (PDT)

Mécanisme, Avantages, Inconvénients

- 0.2.2 Thérapie photothermique (PTT)

Mécanisme, Avantages, Inconvénients

- 0.2.3 Synergie PDT/PTT

## 0.3 Agents Théranostiques basés sur la structure BO-DIPY

- 0.3.1 Définition et Propriétés du BODIPY de base

- 0.3.2 Dérivés Spécifiques de BODIPY

- 0.3.3 TPP-BODIPY (Triarylphosphonium-BODIPY)

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

## **0.4 Méthodologie Computationnelle (Justification du choix des méthodes de haut niveau)**

**0.4.1 DFT**

**0.4.2 Méthodes d'État Spécifique (OO-DFT/ $\Delta DFT$ )**

**0.4.3 ADC(2)**

## **0.5 Limitations actuelles et défis**

**Conclusion générale**

**Bibliographie**