

开发了具有低毒性和高效率的基于脂质的纳米颗粒，以产生更复杂的 RNA 递送系统。例如，已经提出了“稳定的核酸脂质颗粒”，其中将 RNA 包裹在通过乙醇稀释法制备的高度 PEG 化的脂质体中。在一些研究中，将 RNA 加载到阳离子固体脂质纳米颗粒中

好

siRNA 设计算法和核苷酸化学的进步，加上人类基因组的完成和全基因组测序技术的进步，为研究人员提供了令人兴奋的机会。

快速将基因组信息（例如肿瘤组织的全基因组测序以识别致病基因）转化为基于 siRNA 的疗法，以阻止致病蛋白的产生 [2-4]。siRNA 可以设计为靶向基因组中的大多数基因，从一次一个基因到同时几个基因，极大地增加了“可药用”靶点的数量。

坏

很难开发安全有效的全身递送系统。“裸”siRNA 高度不稳定，会被生物体液中的核酸酶快速降解，不会在靶组织中积累，也不能轻易穿过靶细胞膜进入其细胞质作用位点。

但仍然需要有效的细胞摄取和靶位点积累。因此，合适的运载工具对于实现 siRNA 技术的潜力至关重要。

空间屏障：稳定性和循环寿命

静脉内给药也可能导致脂质纳米颗粒在全身多个淋巴结中积累，这可能会增加对 mRNA 疫苗的免疫反应。

mRNA 疫苗在体内的广泛分布可能会导致全身性副作用，因此，可能有必要开发脂质纳米颗粒，允许将 mRNA 疫苗靶向递送到具有丰富免疫细胞的组织中

挑战

现有的用于肝脏应用的 LNP siRNA 系统必须进行修 改，以扩展其在非肝脏组织（如远端肿瘤）中的效用。

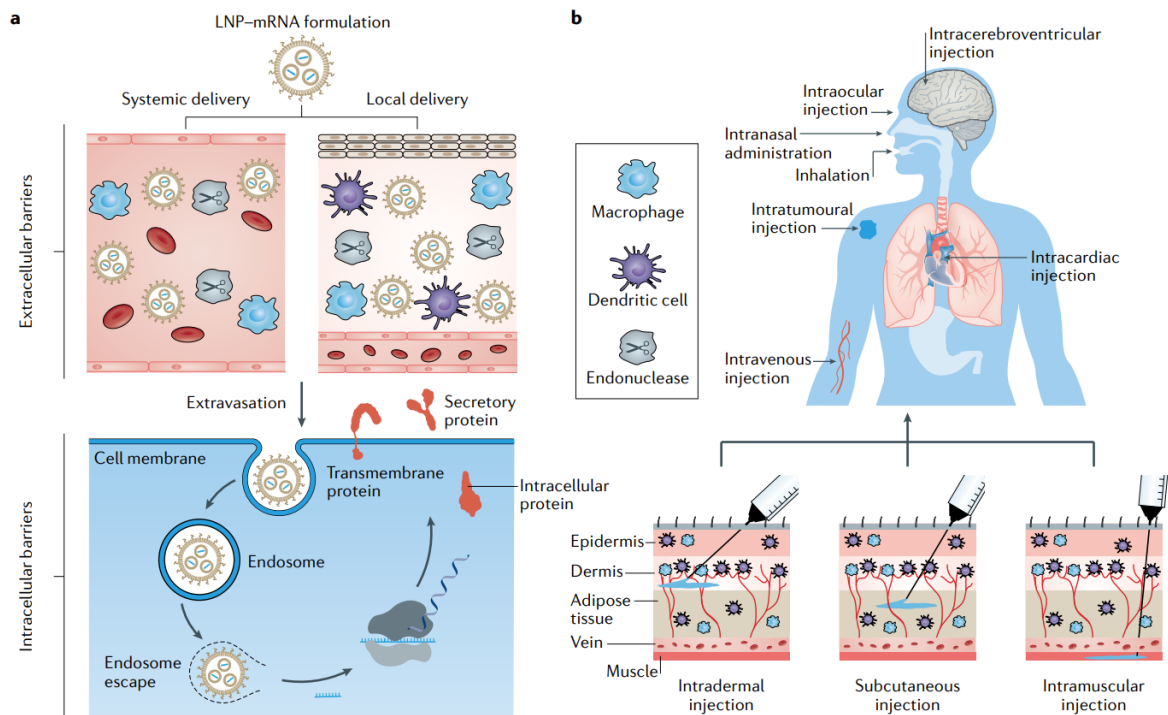
需要新的小分子靶向配体来促进 LNP 被这些非肝组织吸收，特别是当 siRNA 不是组织特异性的时。

为了到达肿瘤核心或血管化不良的肿瘤，小的 LNP 可能是有用的。可以使用微流体微混合技术制造小至 25 nm 的 LNP siRNA 系统；

然而相对较小的 siRNA 有效载荷可能会影响活性，因此必须探索增加效力的替代方法。此外 LNP 组合可能需要对其他给药途径进行修改，例如腹膜内、皮下、鼻内或局部给药。

药物进入的挑战

首先，需要保护 mRNA 免受生理液体中的核酸酶降解。其次，该制剂应避免 MPS 的拦截和全身给药后肾小球滤过的清除。第三，脂质纳米颗粒-mRNA 系统需要到达靶组织麻烦那公子被靶细胞内化



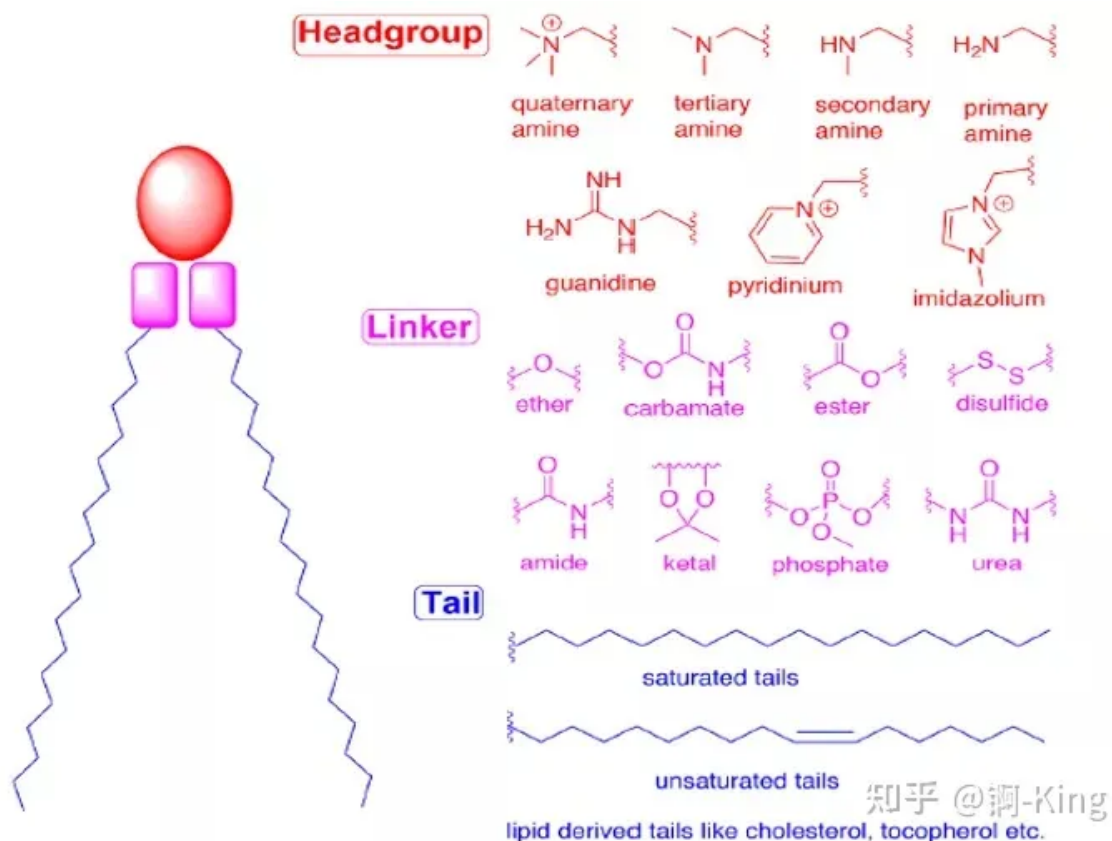
最后，mRNA 分子必须逃离核内体才能到达细胞质。

[深度解析脂质纳米粒\(LNP\)如何递送RNA药物，教你如何按需设计LNP! - 知乎 \(zhihu.com\)](https://zhuanlan.zhihu.com/p/100000000)

LNP,

PEG脂质，胆固醇（疑问），辅助脂质，核酸，可电离脂质

可电离脂质的头部基团通常带有正电荷，和escape有关。



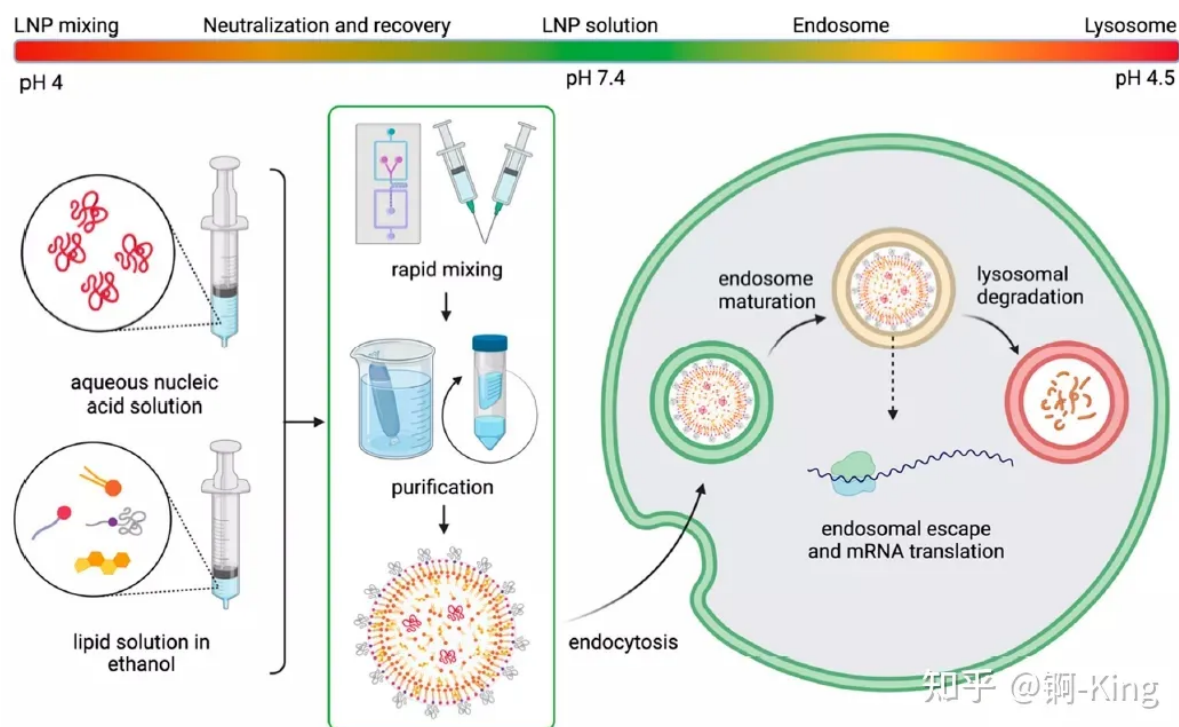
PEG脂质的优点

PEG为LNP提供了一个外部聚合层，以阻止血清蛋白吸附和单核吞噬细胞系统的摄取，延长了体内的循环时间。PEG还可以防止纳米颗粒在储存过程和血液中的聚集。

其中 mRNA 分子可以通过与脂质的静电相互作用被封装在内核中。这种结构特征可保护 mRNA 分子免受核酸酶降解，并提高纳米颗粒在生理液体中的稳定性。加入 PEG 脂质会进一步降低 MPS 的识别和肾滤过的清除率。此外，通过进一步修改和优化纳米颗粒，可以改善脂质纳米颗粒-mRNA 制剂的靶向生物分布（靶向）。

PEG-脂质可用于将特定配体与颗粒结合以进行靶向递送。这些影响的程度取决于 PEG 的性质。（摩尔质量，长度：细胞摄取和体内逃逸速度）

一旦到达靶细胞，脂质纳米颗粒就可以通过多种机制被内化。内吞途径取决于纳米颗粒的特性和细胞类型。细胞内化后，。事实上，只有少量的脂质纳米颗粒可能能够从核内体中逸出。因此，内体逃逸对于有效的 mRNA 递送至关重要。尽管该机制尚未完全了解，但带正电荷的脂质可能促进静电相互作用和与带负电荷的内体膜融合，导致 mRNA 分子泄漏到细胞质中。



80-90%的LNP最终进入肝脏，最终通过低密度脂蛋白(LDL)受体被肝细胞吸收。