

Peran Lipid Nanoparticles dalam Teknologi Vaksin mRNA: Peluang dan Hambatan

Riwayat artikel:

Diterima: 3 Desember 2025

Direvisi: 10 Desember 2025

Diterbitkan: 31 Desember 2025

Feliadewi Ruth^{1*}**Kata kunci:***Lipid nanoparticles;**mRNA vaccine;**delivery system;*

Nanopartikel lipid (LNP) merupakan sistem pengiriman yang kritis untuk formulasi vaksin dan strategi terapeutik berbasis mRNA; namun, kekhawatiran terkait efektivitas, keamanan, dan optimasi desainnya tetap menjadi isu yang mendominasi. Ulasan ini dirancang untuk mengevaluasi secara sistematis fungsi LNP dalam kerangka teknologi vaksin mRNA, dengan penekanan pada wawasan mekanistik, penilaian stabilitas, pertimbangan keamanan, dan tantangan dalam produksi. Ulasan literatur komprehensif dilakukan menggunakan basis data seperti PubMed, ScienceDirect, dan Semantic Scholar untuk artikel yang telah direview oleh rekan sejawat yang diterbitkan antara tahun 2020 dan 2025, dengan penerapan kata kunci yang relevan. Dari 418 artikel yang diidentifikasi, 57 memenuhi kriteria inklusi setelah penyaringan ketat dan dianalisis secara tematik berdasarkan parameter termasuk efektivitas, keamanan, stabilitas, dan strategi optimasi. Hasil menunjukkan bahwa LNP secara signifikan meningkatkan stabilitas dan ekspresi mRNA in vivo, memperkuat respons imun yang kuat, dan memainkan peran vital dalam penerapan efektif berbagai vaksin mRNA, terutama yang ditujukan untuk melawan penyakit menular. Namun, tantangan seperti stabilitas yang sensitif, pelepasan endosomal yang tidak memadai, akumulasi hepatik, kekhawatiran toksikologi, dan proses manufaktur yang kompleks tetap menjadi masalah yang signifikan. Disimpulkan bahwa meskipun formulasi LNP saat ini efektif untuk aplikasi tertentu, mereka tidak secara universal optimal; oleh karena itu, kemajuan lebih lanjut dalam desain, penargetan, dan metodologi produksi sangat diperlukan untuk meningkatkan efektivitas, keamanan, dan aksesibilitas vaksin mRNA berbasis LNP.



Copyright: © 2023 by the authors. Submitted for possible open access publication under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

Lipid Nanoparticles atau LNP merupakan teknologi formulasi farmasi yang memainkan peran penting dalam perkembangan vaksin mRNA. LNP mengubah cara pengantaran bahan genetik untuk keperluan terapi dan pencegahan penyakit. Kapasitas LNP dalam menjaga integritas molekul mRNA yang rapuh serta mendukung penetrasi ke dalam sel telah menjadi pencapaian signifikan dan

berkontribusi dalam memperkuat bukti kelayakan klinis teknologi mRNA [1,2]. Meskipun memiliki keunggulan dan potensi yang besar, LNP memiliki beberapa kendala yang membutuhkan riset dan inovasi berkelanjutan.

Terdapat hipotesis permasalahan mengenai efikasi dan keamanan LNP. LNP memiliki efektivitas

¹Program Studi Farmasi, Fakultas Ilmu Kesehatan, Universitas Ma Chung

*Email: ruthfeliadewi@gmail.com

tinggi dalam mengenkapsulasi, menjaga stabilitas, dan mengantarkan mRNA secara *in vivo*, yang memungkinkan penyerapan seluler dan ekspresi yang efisien, bahkan dapat meningkatkan ekspresi hingga 1000 kali lipat dibanding mRNA tanpa pembawa pada studi hewan [3]. LNP berhasil mencegah kerusakan mRNA di lingkungan ekstraseluler dan menjamin masuknya ke dalam sel, mendukung pelepasan dari endosom serta pengantaran ke sitoplasma [1,4]. Fungsi perlindungan ini menjadi kunci keberhasilan vaksin mRNA yang saat ini digunakan secara klinis [2,3].

LNP pada vaksin dapat meningkatkan aktivitas imunitas bawaan, namun hal ini tidak otomatis menurunkan toleransi tubuh atau memicu respon berlebih. Sehingga dapat diindikasikan jika aspek keamanan dapat diperbaiki tanpa mengurangi efektivitas [4]. Elemen struktural seperti kolesterol dan PEG yang terikat pada lipid turut memberikan stabilitas dan mengurangi ikatan non-spesifik, sehingga meningkatkan kegunaan keseluruhan [3].

LNP memiliki berbagai keterbatasan inheren seperti stabilitas yang terbatas, bioavailabilitas rendah, penyerapan seluler yang kurang efisien, dan potensi pengenalan oleh sistem imun yang dapat menghambat efektivitas keseluruhan secara signifikan [2]. Hambatan-hambatan ini dapat mengakibatkan degradasi mRNA terlalu dini, sehingga manfaat terapeutiknya tidak seefektif seharusnya [5]. Efektivitas LNP juga sangat bergantung pada tipe sel target dan karakteristik fisikokimia kompleks pembawa-mRNA, yang mempengaruhi pengantaran seluler dan distribusi ke organ [3]. Dengan demikian, desain LNP yang digunakan saat ini masih membutuhkan optimalisasi demi peningkatan efikasi dan keamanan [5,6].

Hipotesis kedua yang diangkat dalam artikel ini adalah formulasi LNP yang dianggap sudah optimal dan optimalisasi secara drastis dikhawatirkan dapat mengganggu efektivitas dan keamanannya. Formulasi LNP yang digunakan saat ini telah dioptimalkan secara ideal untuk menyeimbangkan proteksi mRNA dengan minimalisasi efek samping, sehingga modifikasi lebih lanjut berpotensi

menimbulkan risiko yang lebih besar daripada keuntungan yang diperoleh. Formulasi LNP yang digunakan saat ini umumnya terdiri dari kompleks RNA-lipid. Lipid berfungsi untuk memberikan kekakuan struktur, sedangkan lapisan polimer terlipidasi berguna untuk memodifikasi karakteristik permukaan. Formulasi LNP ini telah membuktikan keberhasilannya dalam uji klinis [3]. Desain ini terbukti efektif dalam menstabilkan mRNA sebelum pemberian injeksi dan membantu penetrasi ke dalam sel sehingga fungsinya tetap terjaga [4]. Hal ini menandakan vaksin mRNA sudah cukup kuat dan memberikan perlindungan dan tolerabilitas yang seimbang, sehingga perubahan drastis dikhawatirkan dapat mengganggu efektivitas dan keamanannya.

Di sisi lain, sejumlah peneliti berpendapat bahwa meskipun desain LNP sudah terbukti berhasil, masih ada tantangan signifikan dalam mengoptimalkan desain LNP untuk memastikan munculnya respons imun yang adekuat serta mengatasi permasalahan terkait efikasi, keamanan, dan aksesibilitas terapi RNA [5,6]. Proses distribusi mRNA dan penyerapannya di organ sangat bergantung pada tipe sel dan sifat fisikokimia LNP, sehingga pendekatan desain tunggal tidak selalu cocok untuk semua aplikasi. Sehingga modifikasi lebih lanjut sangat dibutuhkan agar LNP bisa mengantarkan mRNA dengan lebih spesifik dan meminimalkan efek samping pada organ lain [3]. Masalah yang masih dihadapi meliputi stabilitas yang masih belum optimal, bioavailabilitas rendah, dan penyerapan seluler yang belum mencukupi untuk aplikasi tertentu. Sehingga formulasi LNP membutuhkan modifikasi dan inovasi untuk dapat mengatasi hambatan-hambatan tersebut [5].

Hasil dan Pembahasan

Analisis komprehensif dari lima puluh tujuh artikel ilmiah menunjukkan bahwa LNP merupakan teknologi penghantar sediaan farmasi penting yang memfasilitasi keberhasilan klinis vaksin berbasis mRNA dan intervensi terapeutik. LNP secara bersamaan juga menghadirkan beberapa tantangan signifikan yang berkaitan dengan stabilitas, efisiensi

pengiriman, keamanan, dan proses manufaktur [2,5–40]. Pengamatan ini sejalan dengan pemahaman bahwa LNP memainkan peran penting dalam menjaga integritas mRNA yang tidak stabil; membantu penetrasi kedalam sel, dan mempromosikan ekspresi antigen. Namun metodologi desain yang saat ini digunakan belum dapat dianggap optimal di semua indikasi dan populasi demografis [2,5,6,8–11,14–21,41].

LNP secara substansial meningkatkan efektivitas teknologi mRNA secara klinis. Hal ini dibuktikan dengan data penyelidikan praklinis dan klinis yang berfokus pada vaksin infeksi, imunoterapi kanker, terapi gen, dan modalitas berbasis RNA lainnya. Beberapa penelitian menjelaskan bahwa nanosistem berbasis lipid memiliki kemampuan untuk membawa muatan asam nukleat dengan efisiensi yang tinggi, dapat melindungi dari degradasi, dan meningkatkan stabilitas koloid dan durasi sirkulasi. Sehingga dapat meningkatkan efektivitas ekspresi protein terapeutik atau antigen imunogenik bila dibandingkan dengan formulasi mRNA yang tidak memiliki pembawa [2,5,6,8–13,15–21,23,25–28,41,42]. LNP telah digunakan secara efektif dalam beragam konteks, termasuk pengiriman mRNA untuk vaksin COVID-19, pernapasan berbasis mukosa vaksin, vaksin kanker, terapi gen hematologi pediatrik, dan pengeditan gen menggunakan Cas9 RNP, secara kolektif menggambarkan bahwa platform ini mahir memunculkan respons imun humoral dan seluler yang kuat, selain mencapai efek terapeutik jangka panjang [2,5–10,12,13,15–21,23,25,27–30,43]. Sebaliknya, artikel ilmiah yang meneliti nanoteknologi COVID-19, vaksin multikomponen berbasis lipid, dan kemajuan dalam *nanomedicine* mengusulkan bahwa keberhasilan *nanomedicine* Vaksin mRNA-LNP selama pandemi menandai titik infleksi signifikan yang mendukung kelangsungan klinis teknologi ini [9,10,15–17,25,26].

Publikasi tertentu lebih lanjut menegaskan bahwa LNP berfungsi tidak hanya sebagai pembawa pasif tetapi juga memiliki sifat adjuvan intrinsik yang memainkan peran penting dalam memodulasi kualitas respon imun. Formulasi LNP yang

menggabungkan lipid terionisasi, kolesterol, fosfolipid, dan lipid PEG telah dilaporkan mengaktifkan jalur imun bawaan dan meningkatkan pemrosesan antigen oleh sel dendritik, sehingga memfasilitasi pembentukan pusat germinal, respons sel T pembantu folikel, dan produksi antibodi afinitas tinggi [2,5–8,12,13,17,18,20,23,25,31,42]. Dalam berbagai prototipe vaksin mRNA yang menargetkan patogen terkait pernapasan dan kanker, sinergi pengiriman mRNA yang efisien dan pengiriman mRNA karakteristik adjuvan LNP menghasilkan respon imun yang kuat tanpa tentu mengharuskan penambahan eksipien [2,5,6,8,10,12,13,17,18,21,23,25,31,32,41,42].

Hampir seluruh artikel menekankan beberapa hambatan kritis yang terus menghambat kinerja LNP, terutama dalam hal stabilitas fisikokimia dan efisiensi pengiriman *in vivo*. Beberapa penelitian menggarisbawahi bahwa LNP biasanya memerlukan penyimpanan suhu rendah untuk menjaga integritas partikel dan mencegah degradasi mRNA; Kompleks mRNA-LNP menunjukkan sensitivitas terhadap variasi suhu, siklus pembekuan-pencairan, dan tekanan mekanis selama distribusi dan persiapan dosis [8,10,14,16,17,22,23,35,42,44].

Formulasi mRNA-LNP telah didokumentasikan menunjukkan kerentanan terhadap perubahan ukuran partikel, kebocoran, dan disintegrasi struktural internal, baik selama penyimpanan dalam bentuk cair dan proses berikut seperti liofilisasi atau nebulisasi. Akibatnya, ini memerlukan optimalisasi eksipien, kondisi proses, dan teknologi pengeringan untuk memperpanjang umur simpan [8,14,16,17,22,23,26,35,36,44,45]. Tantangan yang berkaitan dengan stabilitas ini secara langsung mempengaruhi kebutuhan untuk *ultra-cold chain* dan fasilitas penyimpanan khusus yang menjadi masalah signifikan di negara-negara penghasil berpenghasilan rendah dan menengah [9,10,14,16,17,22,25,42,45–47].

Pada tingkat sel, banyak artikel ilmiah menekankan bahwa efisiensi pelepasan endosom terus mewakili batasan substantif pada proporsi mRNA yang secara efektif mencapai sitoplasma. Investigasi mekanisme endosom dan jalur endositik

telah menunjukkan bahwa sebagian besar partikel LNP yang menembus sel akan tetap berada di dalam kompartemen endosom, mengalami degradasi lisosom, atau didaur ulang kembali ke permukaan sel, sementara hanya sebagian kecil yang berhasil melepaskan muatan ke dalam sitosol [2,6,11,20,26,30,34,39,48–51]. Pada skala makroskopik ekspresi dan respon imun menunjukkan data yang memuaskan, namun secara biofisik sistem ini masih belum optimal. Dengan demikian LNP memerlukan modifikasi struktur lipid, menambahkan elemen yang peka terhadap pH, dan pengembangan elemen fusi membran.

Hipotesis kedua menyatakan bahwa formulasi LNP saat ini telah mencapai kesetimbangan optimal yang menyeimbangkan perlindungan mRNA dan efek samping, yang memerlukan penilaian melalui pemeriksaan menyeluruh terhadap profil keamanan dan imunogenisitas. Sejumlah artikel ilmiah menunjukkan bahwa lipid kationik atau terionisasi yang digunakan dalam LNP dapat memicu toksisitas seluler dan organ, termasuk hepatotoksitas dan peradangan yang tidak diinginkan, terutama pada pemberian berulang [2,5,6,8,11,17–19,26,29,30,34,39,43,48–53].

Komponen PEG yang ditambahkan pada lipid penting untuk meningkatkan stabilitas koloid dan mengurangi opsonisasi, membawa risiko terkait menghasilkan anti-lipid Antibodi PEG, fenomena pembersihan darah yang dipercepat, dan reaksi hipersensitivitas pada pasien tertentu [2,5,8,11,15,29,30,39,43,50,52,53]. Sebaliknya, karakteristik yang sangat inflamasi dari formulasi adjuvan LNP tertentu mungkin bermanfaat untuk vaksin; Namun, mereka menjadi bermasalah ketika teknologi yang sama digunakan dalam terapi kronis atau aplikasi yang memerlukan tolerabilitas tinggi dan dosis ulang yang berkepanjangan [2,5,6,8,11,17,18,29,30,43,48,49,52,53].

Biodistribusi dan penargetan organ merupakan elemen yang sangat relevan jika dikaitkan dengan optimalitas formulasi. Beberapa publikasi menunjukkan bahwa banyak LNP menunjukkan kecenderungan untuk menumpuk di

hati dan limpa karena interaksi dengan sistem fagosit mononuklear, sehingga memerlukan rekayasa komposisi partikel dan permukaan yang lebih spesifik untuk menargetkan jaringan alternatif seperti paru-paru, kelenjar getah bening, tumor padat, atau jaringan mukosa [2,5–7,9,12,13,17,19,25,28,33–35,42,43,47,51–54].

Di satu sisi, jika organ yang ditargetkan adalah hati maka LNP yang cenderung terakumulasi di hati dapat memberikan keuntungan. Sedangkan jika tidak ditargetkan ke organ hati, kecenderungan ini dapat menimbulkan kekhawatiran paparan di luar target dan toksisitas organ, terutama jika digunakan dalam jangka panjang atau dalam demografi yang rentan seperti populasi anak [2,5,6,17,19,25,28,33–35,42,43,47,51–54].

Artikel ilmiah yang mengeksplorasi gen dan terapi sel progenitor spesifik, di samping terapi sel organ spesifik metodologi dan mekanisme pengiriman seluler, membuktikan bahwa adaptasi formulasi terhadap biologis target merupakan kriteria mendasar untuk mengurangi efek samping dan meningkatkan keuntungan klinis [2,5,6,17,19,25,28,33–35,42,43,47,51–54].

Dari sudut pandang manufaktur, banyak ulasan menggarisbawahi bahwa produksi mRNA-LNP skala klinis memiliki masalah terkait biaya yang besar, kerumitan proses, dan persyaratan standarisasi yang ketat, terlepas dari kemajuan dalam teknologi mikrofluida yang telah meningkatkan kontrol kualitas partikel [3,4,14,16,17,21,22,25,26,35–38,42,44–46,51,52]. Artikel yang membahas mikrofluida, manufaktur mRNA, prinsip kualitas demi desain, dan pengaruh pembelajaran mesin pada pengembangan *nanomedicine* menjelaskan bahwa perubahan rasio fase, kondisi pencampuran, dan parameter proses dapat mempengaruhi dimensi partikel, efisiensi enkapsulasi, dan keseragaman *batch*. Namun pada pelaksanaan skala industri memerlukan investasi yang cukup besar dan kerangka regulasi yang sudah tertata [3,4,14,16,17,21,22,25,36–38,42,44–47].

Keterbatasan lainnya yang tidak bisa diabaikan adalah harga reagen Cgmp yang mahal, kurangnya standar prosedur yang baku, serta rantai pasokan yang rumit. Semua faktor faktor membuat teknologi ini sulit untuk diadopsi secara luas, terutama didalam layanan kesehatan dengan sumber daya yang terbatas [9,14,16,17,21,22,25,36–38,44–47].

Terlepas dari adanya berbagai keterbatasan, banyak artikel mendokumentasikan bahwa aplikasi spesifik tertentu—terutama vaksin mRNA yang menargetkan SARS-CoV-2 dan patogen pernapasan lainnya—formulasi LNP yang digunakan saat ini telah mencapai keseimbangan antara kemanjuran dan keamanan yang dapat diterima secara klinis. Uji klinis dan pengalaman implementasi praktis menunjukkan bahwa vaksin mRNA-LNP ini sangat cocok dalam menawarkan perlindungan substansif dengan profil efek samping yang dapat dikelola, menunjukkan kemampuan beradaptasi platform dalam menangani varian virus yang muncul dan beragam patogen [2,5–10,12,13,15–19,21,25,31,32,42,47]. Dalam domain onkologi dan terapi untuk penyakit langka, beberapa kandidat vaksin kanker berbasis LNP dan terapi gen awal juga menyatakan hal yang sama. Meskipun demikian, LNP masih memerlukan data longitudinal untuk mengevaluasi keamanan kumulatif, protokol dosis ulang, dan manfaat klinis di seluruh populasi yang lebih luas [5,6,12,13,17–21,25,28–30,33–35,42,43,47,51–54].

Hampir semua artikel ilmiah menyajikan strategi optimasi dan inovasi yang secara implisit menyatakan bahwa komunitas ilmiah menganggap LNP sebagai teknologi yang masih memerlukan pengembangan. Upaya yang telah dilakukan mencakup rekayasa lipid terionisasi yang lebih dapat terurai secara hayati dan tidak terlalu toksik, modifikasi sterol dan fosfolipid untuk mempengaruhi biodistribusi, penggunaan ligan penargetan [misalnya terhadap reseptor spesifik pada sel imun atau sel parenkim organ], pembuatan LNP dengan tropisme spesifik organ, serta penggabungan teknik hibrida yang menggunakan polimer atau komponen anorganik [2,4–6,8–13,15–21,33–36,39–42,52–55]. Aplikasi pembelajaran mesin, nanoinformatika, dan

strategi barcode *throughput* tinggi semakin menjadi krusial untuk mempercepat penyaringan formulasi baru dan untuk menggambarkan hubungan struktur-fungsi LNP tanpa hanya bergantung pada eksperimen yang memakan banyak biaya [3,4,21,25,27,33–36,39,40,42,47,54,55]. Arah perkembangan ini selaras dengan kebutuhan yang dijelaskan dalam pendahuluan, khususnya yang berkaitan dengan peningkatan efisiensi pengiriman, spesifisitas organ, dan keamanan. Disaat bersamaan tetap mempertahankan stabilitas serta potensi skalabilitas dalam produksi.

Kajian literatur lebih lanjut menunjukkan bahwa potensi aplikasi LNP jauh melampaui penggunaan sebagai vaksin profilaksis terhadap penyakit menular. Teknologi ini juga menjanjikan dalam berbagai bidang lain, termasuk imunoterapi kanker, terapi untuk gangguan hematologi pada anak, penyakit hati, kelainan genetik langka, serta beragam pendekatan imunoterapi seluler non-virus [3–6,8,11,14–16,17,19,20,23,25,28,36–40,43,44,46,48,50,52–56].

Seiring berkembangnya teknologi tersebut, ekspektasi terhadap spesifisitas organ, keamanan jangka panjang, dan kemampuan pengiriman berulang yang konsisten semakin meningkat, sehingga perlunya pengoptimalan desain LNP yang lebih selektif dan tidak terlalu imunogenik [2,5,6,8–10,12,13,17–21,25,27–30,33,36,39–43,47,52–55,57]. Dengan demikian, pernyataan bahwa formulasi LNP saat ini sepenuhnya optimal tidak konsisten dengan dinamika inovasi yang sedang berlangsung.

Ketika dikaitkan dengan permasalahan yang diuraikan didalam pendahuluan, review dari 57 artikel ini menunjukkan bahwa LNP memiliki kapasitas untuk menjaga integritas mRNA, meningkatkan penetrasi seluler, dan memfasilitasi keberhasilan klinis vaksin mRNA. Sehingga memperkuat hipotesis bahwa LNP memberikan kontribusi signifikan terhadap kemanjuran dan kelangsungan klinis teknologi mRNA [2,5,8–12,15–21,26–30,41–43,47,55]. Namun, bukti yang sama juga menegaskan bahwa kemanjuran dan keamanan sangat dipengaruhi oleh komposisi lipid, ukuran

partikel dan karakteristik fisikokimia, rute pemberian, serta konteks penyakit. Di sisi lain, tantangan mengenai stabilitas, penargetan organ, imunogenisitas komponen, manufaktur global dan aksesibilitas tetap belum sepenuhnya teratasi [2,5,6,9,11,14,16,17,17,20,22,25,26,28–30,33–36,39,39,40,42,44–52,55]. Oleh karena itu, anggapan bahwa formulasi LNP saat ini telah mencapai keadaan optimal dan tidak memerlukan modifikasi lebih lanjut tidak berlaku secara universal. Secara keseluruhan, data mendukung perspektif bahwa teknologi LNP-mRNA terus berada dalam fase optimasi ketat yang bertujuan untuk meningkatkan kemanjuran dan keamanan [2,5–12,15–22,25,26,28–30,39,40,42–47,50–53,55,55].

Kesimpulan

Nanopartikel lipid terbukti berfungsi sebagai sistem pembawa utama yang memungkinkan vaksin dan terapi mRNA berfungsi dengan kemanjuran, karena mereka memiliki kemampuan untuk melindungi mRNA, mempromosikan masuknya sel, dan menghasilkan respons imun yang kuat. Meskipun demikian, masalah yang berkaitan dengan stabilitas sensitif, efisiensi pembawa endosom suboptimal, keterbatasan dalam penargetan organ, risiko yang terkait dengan toksisitas dan imunogenisitas, serta tantangan yang terkait dengan manufaktur dan distribusi, menunjukkan bahwa formulasi nanopartikel lipid yang ada tidak optimal secara universal dan terus memerlukan inovasi berkelanjutan.

Bahan dan Metode

Studi ini merupakan tinjauan naratif yang bertujuan untuk mengevaluasi secara kritis peran nanopartikel lipid (LNP) dalam ranah teknologi vaksin mRNA, yang berfokus pada peluang dan hambatan yang dihadapi terkait dengan formulasi, stabilitas, kemanjuran, keamanan, dan penerapan klinis. Pendekatan ini dipilih untuk menyintesis literatur secara tematis tanpa menggunakan metode kuantitatif seperti meta-analisis, untuk menelaah dua hipotesis utama yang dikemukakan dalam pendahuluan, yaitu (1) LNP memerlukan

pengoptimalan substansial untuk mengatasi keterbatasan dalam kemanjuran dan keamanan, dan (2) formulasi LNP yang masih ada telah mencapai keseimbangan optimal sehingga modifikasi lebih lanjut berpotensi menimbulkan peningkatan risiko.

Pencarian literatur dilakukan di tiga *database* yaitu PubMed, *ScienceDirect*, dan *Semantic Scholar* yang menghasilkan total 418 artikel [PubMed: 65 artikel, *ScienceDirect*: 344 artikel, *Semantic Scholar*: 9 artikel]. Kata kunci dipilih secara sistematis untuk memastikan cakupan menyeluruh, mencakup istilah seperti “*nanopartikel lipid*” atau “LNP”, “vaksin mRNA” atau “vaksin RNA *delivery system*”, “*delivery system* RNA” atau “*drug delivery*”, “stabilitas” atau “formulasi”, “keamanan” atau “toksisitas”, serta “tantangan” atau “peluang” atau “keterbatasan”. Istilah tambahan seperti “penargetan organ”, “pelarian endosom”, “lipid PEGilated”, dan “manufaktur” secara selektif digunakan untuk menyempurnakan pencarian ke aspek tertentu seperti penargetan organ, mekanisme pelarian endosom, imunogenisitas komponen, dan tantangan produksi. Parameter pencarian terbatas pada publikasi dari tahun 2020 hingga 2025 untuk memastikan relevansi terhadap perkembangan terkini, terutama pasca-pandemi COVID-19 yang mendorong inovasi LNP-mRNA.

Kriteria inklusi diterapkan secara ketat untuk memilih artikel yang secara substansif membahas LNP dalam konteks vaksin atau terapi mRNA, meliputi publikasi dalam bahasa Inggris atau Indonesia, jenis artikel penelitian asli, *review*, atau laporan uji klinis, dan ketersediaan teks lengkap. Sebaliknya, artikel dikecualikan jika diterbitkan sebelum 2020, diidentifikasi sebagai duplikat, tersedia hanya dalam bentuk abstrak, atau tidak terlalu membahas mengenai terapi vaksin/mRNA. Proses seleksi berlangsung secara progresif: fase awal melibatkan penyaringan judul dan abstrak dari 418 artikel untuk menghilangkan duplikat dan kiriman yang tidak relevan, kemudian dilanjutkan dengan pembacaan teks lengkap secara menyeluruh, sehingga didapatkan 57 artikel yang memenuhi kriteria. Artikel-artikel ini kemudian dikategorikan secara

tematis berdasarkan tema kritis: (1) kemanjuran dan mekanisme aksi LNP dalam pengiriman mRNA; (2) profil keamanan, toksisitas, dan imunogenisitas LNP; (3) stabilitas, formulasi, dan tantangan manufaktur; dan (4) strategi optimalisasi desain LNP dan peluang di masa depan.

Daftar Pustaka

1. Wang YS, Kumari M, Chen GH, Hong MH, Yuan JPY, Tsai JL, et al. mRNA-based vaccines and therapeutics: an in-depth survey of current and upcoming clinical applications. *J Biomed Sci*. 2023 Oct 7;30[1]:84.
2. Parvin N, Joo SW, Mandal TK. Enhancing Vaccine Efficacy and Stability: A Review of the Utilization of Nanoparticles in mRNA Vaccines. *Biomolecules*. 2024 Aug 20;14[8]:1036.
3. Granados-Riveron JT, Aquino-Jarquin G. Engineering of the current nucleoside-modified mRNA-LNP vaccines against SARS-CoV-2. *Biomedicine & Pharmacotherapy*. 2021 Oct;142:111953.
4. Gebre MS, Brito LA, Tostanoski LH, Edwards DK, Carfi A, Barouch DH. Novel approaches for vaccine development. *Cell*. 2021 Mar;184[6]:1589–603.
5. Parvin N, Mandal TK, Joo SW. The Impact of COVID-19 on RNA Therapeutics: A Surge in Lipid Nanoparticles and Alternative Delivery Systems. *Pharmaceutics*. 2024 Oct 25;16[11]:1366.
6. Ramadan E, Ahmed A, Naguib YW. Advances in mRNA LNP-Based Cancer Vaccines: Mechanisms, Formulation Aspects, Challenges, and Future Directions. *JPM*. 2024 Nov 4;14[11]:1092.
7. Wang M, Chang Q, Li B, Yang R, Chen X, Bai Y, et al. Engineering mucosal immunity: Advanced vaccine platforms against respiratory pathogens. *Precision Medicine and Engineering*. 2025 Sept;2[3]:100040.
8. McMillan C, Druschitz A, Rumbelow S, Borah A, Binici B, Rattray Z, et al. Tailoring lipid nanoparticle dimensions through manufacturing processes. *RSC Pharm*. 2024;1[4]:841–53.
9. Chatzikleanthous D, O'Hagan DT, Adamo R. Lipid-Based Nanoparticles for Delivery of Vaccine Adjuvants and Antigens: Toward Multicomponent Vaccines. *Mol Pharmaceutics*. 2021 Aug 2;18[8]:2867–88.
10. Chaudhary KR, Kujur S, Singh K. Recent advances of nanotechnology in COVID 19: A critical review and future perspective. *OpenNano*. 2023 Jan;9:100118.
11. Zhu Y, Pan W, Li Q, Hu Y, Lu J, Gao S, et al. Crossing biological barriers: recent advances in nanotechnology for cytosolic protein drug delivery systems. *Precision Medicine and Engineering*. 2025 Dec;2[4]:100047.
12. Zhong Y, Du S, Dong Y. mRNA delivery in cancer immunotherapy. *Acta Pharmaceutica Sinica B*. 2023 Apr;13[4]:1348–57.
13. Zhang H, Yang J, Sun R, Han S, Yang Z, Teng L. Microfluidics for nano-drug delivery systems: From fundamentals to industrialization. *Acta Pharmaceutica Sinica B*. 2023 Aug;13[8]:3277–99.
14. Zahedipour F, Gol TM, Wisser S, Ramesh A, Ureña-Bailén G, Jaafari MR, et al. Revolutionizing pediatric gene and cell therapy: The hope for lipid-based nanoparticles in blood disorders. *Current Research in Translational Medicine*. 2025 Dec;73[4]:103545.
15. Zafar S, Akhtar A, Sayed E, Onaiwu E, Arshad MS, Ahmad Z. Vaccine formulation design: challenges and opportunities. *RSC Pharm*. 2025;2[3]:490–516.
16. Youssef M, Hitti C, Puppini Chaves Fulber J, Kamen AA. Enabling mRNA Therapeutics: Current Landscape and Challenges in Manufacturing. *Biomolecules*. 2023 Oct 9;13[10]:1497.
17. Rauf A, Abu-Izneid T, Khalil AA, Hafeez N, Olatunde A, Rahman MdM, et al. Nanoparticles in clinical trials of COVID-19: An update.

- International Journal of Surgery. 2022 Aug;104:106818.
18. Wei Z, Zhuo S, Zhang Y, Wu L, Gao X, He S, et al. Machine learning reshapes the paradigm of nanomedicine research. *Acta Pharmaceutica Sinica B*. 2025 May;S2211383525003211.
 19. Wei PS, Thota N, John G, Chang E, Lee S, Wang Y, et al. Enhancing RNA-lipid nanoparticle delivery: Organ- and cell-specificity and barcoding strategies. *Journal of Controlled Release*. 2024 Nov;375:366–88.
 20. Ramachandran S, Satapathy SR, Dutta T. Delivery Strategies for mRNA Vaccines. *Pharm Med*. 2022 Feb;36[1]:11–20.
 21. Oude Blenke E, Örnkvist E, Schöneich C, Nilsson GA, Volkin DB, Mastrobattista E, et al. The Storage and In-Use Stability of mRNA Vaccines and Therapeutics: Not A Cold Case. *Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2023 Feb;112[2]:386–403.
 22. Molla A. Engineering Lipid Nanoparticles for Enhanced Drug Encapsulation and Release: Current Status and Future Prospective. *AJPST*. 2025 Oct 28;11[2]:15–23.
 23. Li Y, Fang H, Zhang T, Wang Y, Qi T, Li B, et al. Lipid-mRNA nanoparticles landscape for cancer therapy. *Front Bioeng Biotechnol*. 2022 Oct 31;10:1053197.
 24. Chen YN, Li MQ, Zhang HJ, Xu NN, Xu YQ, Liu WX, et al. Nanoparticle-based drug delivery systems: A promising approach for the treatment of liver fibrosis. *International Journal of Pharmaceutics*: X. 2025 Dec;10:100411.
 25. Li Z, Zhang L, Jiang K, Zhang Y, Liu Y, Hu G, et al. Biosafety assessment of delivery systems for clinical nucleic acid therapeutics. *Biosafety and Health*. 2022 Apr;4[2]:105–17.
 26. Li J, Liu Y, Dai J, Yang L, Xiong F, Xia J, et al. mRNA Vaccines: Current Applications and Future Directions. *MedComm*. 2025 Nov;6[11]:e70434.
 27. He Y, Zhang W, Xiao Q, Fan L, Huang D, Chen W, et al. Liposomes and liposome-like nanoparticles: From anti-fungal infection to the COVID-19 pandemic treatment. *Asian Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2022 Nov;17[6]:817–37.
 28. Gu Y, Duan J, Yang N, Yang Y, Zhao X. mRNA vaccines in the prevention and treatment of diseases. *MedComm*. 2022 Sept;3[3]:e167.
 29. McMahon M, O'Dell G, Tan J, Sárközy A, Vadovics M, Carreño JM, et al. Assessment of a quadrivalent nucleoside-modified mRNA vaccine that protects against group 2 influenza viruses. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2022 Nov 8;119[45]:e2206333119.
 30. McCrudden CM, Bennie L, Chambers P, Wilson J, Kerr M, Ziminska M, et al. Peptide delivery of a multivalent mRNA SARS-CoV-2 vaccine. *Journal of Controlled Release*. 2023 Oct;362:536–47.
 31. Fernandes RS, De Assis Burle-Caldas G, Sergio SAR, Bráz AF, Da Silva Leite NP, Pereira M, et al. The immunogenic potential of an optimized mRNA lipid nanoparticle formulation carrying sequences from virus and protozoan antigens. *J Nanobiotechnol*. 2025 Mar 18;23[1]:221.
 32. Kamaraj I, Kamaraj S, Shanmugam G. Emerging strategies and multifunctional applications of nanomaterials in modern nanomedicine. *Medicine in Novel Technology and Devices*. 2025 Dec;28:100400.
 33. Ijeh Y, Alsarayreh N, Rifai A, Abdelnabi H, Al-Mahamid S, Alqudah DA, et al. Quality by digital design for accelerated sustainable nanomedicine development. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2025 Oct;213:107239.
 34. Dutta D, Liu J, Wen K, Ray A, Salatino A, Liu X, et al. A BCMA-mRNA vaccine is a promising therapeutic for multiple myeloma. *Blood*. 2025 Nov 6;146[19]:2322–35.
 35. Das U, Banerjee S, Sarkar M, Muhammad LF, Soni TK, Saha M, et al. Circular RNA vaccines:

- Pioneering the next-gen cancer immunotherapy. *Cancer Pathogenesis and Therapy*. 2025 July;3[4]:309–21.
36. Fu X. Current landscape and challenges in adjuvant and antigen delivery systems for vaccine. *Vaccine*. 2025 Dec;27:100735.
 37. Liu X, Wang S, Sun Y, Liao Y, Jiang G, Sun BY, et al. Unlocking the potential of circular RNA vaccines: a bioinformatics and computational biology perspective. *eBioMedicine*. 2025 Apr;114:105638.
 38. Liu Y, Zhang Y, Li H, Hu TY. Recent advances in the bench-to-bedside translation of cancer nanomedicines. *Acta Pharmaceutica Sinica B*. 2025 Jan;15[1]:97–122.
 39. Yang L, Gong L, Wang P, Zhao X, Zhao F, Zhang Z, et al. Recent Advances in Lipid Nanoparticles for Delivery of mRNA. *Pharmaceutics*. 2022 Dec 1;14[12]:2682.
 40. Senjab RM, AlSawafthah N, Abuwatfa WH, Hussein GA. Advances in liposomal nanotechnology: from concept to clinics. *RSC Pharm*. 2024;1[5]:928–48.
 41. Wang H, Zhang Y, Zhang Y, Kelleher A, Ahlenstiel C, Zhang MX, et al. Evaluation of rayleigh jet atomizer for intranasal delivery of lipid nanoparticle-siRNA formulations: stability, deposition, and device performance. *International Journal of Pharmaceutics*. 2025 Oct;683:126084.
 42. Li W, Meng J, Ma X, Lin J, Lu X. Advanced materials for the delivery of vaccines for infectious diseases. *Biosafety and Health*. 2022 Apr;4[2]:95–104.
 43. Dastgerdi NK, Dastgerdi NK, Bayraktutan H, Costabile G, Atyabi F, Dinarvand R, et al. Enhancing siRNA cancer therapy: Multifaceted strategies with lipid and polymer-based carrier systems. *International Journal of Pharmaceutics*. 2024 Sept;663:124545.
 44. Despina CA, Viegas NJ, Holt RA. Applying principles of vaccine development to oncomicrobial vaccines. *Blood Advances*. 2025 Oct 1;bloodadvances.2024015610.
 45. Karan S, Opdensteinen P, Ma Y, De Oliveira JFA, Steinmetz NF. A replicon-based COVID-19 vaccine candidate delivered by tobacco mosaic virus-like particles. *Vaccine*. 2025 Apr;53:127063.
 46. McMillan C, Druschitz A, Rumbelow S, Borah A, Macfarlane R, Rattray Z, et al. Influence of ionisable lipid and sterol variations on lipid nanoparticle properties and performance. *Journal of Controlled Release*. 2025 Oct;386:114056.
 47. Li Y, Ye Z, Yang H, Xu Q. Tailoring combinatorial lipid nanoparticles for intracellular delivery of nucleic acids, proteins, and drugs. *Acta Pharmaceutica Sinica B*. 2022 June;12[6]:2624–39.
 48. Wang W, Feng S, Ye Z, Gao H, Lin J, Ouyang D. Prediction of lipid nanoparticles for mRNA vaccines by the machine learning algorithm. *Acta Pharmaceutica Sinica B*. 2022 June;12[6]:2950–62.
 49. Wan J, Wang Z, Wang L, Wu L, Zhang C, Zhou M, et al. Circular RNA vaccines with long-term lymph node-targeting delivery stability after lyophilization induce potent and persistent immune responses. Meng XJ, editor. *mBio*. 2024 Jan 16;15[1]:e01775–23.
 50. Hou X, Zaks T, Langer R, Dong Y. Lipid nanoparticles for mRNA delivery. *Nat Rev Mater*. 2021 Aug 10;6[12]:1078–94.
 51. He Q, Gao H, Tan D, Zhang H, Wang J zhi. mRNA cancer vaccines: Advances, trends and challenges. *Acta Pharmaceutica Sinica B*. 2022 July;12[7]:2969–89.
 52. Khosravi F, Rahmani P, Jahanban Esfahlan R. Innovative nanotechnology for infectious and inflammatory disease control: From diagnostics to therapeutics. *Biomedicine & Pharmacotherapy*. 2025 Oct;191:118551.

53. Homaeigohar S, Liu X, Elbahri M. Antiviral polysaccharide and antiviral peptide delivering nanomaterials for prevention and treatment of SARS-CoV-2 caused COVID-19 and other viral diseases. *Journal of Controlled Release*. 2023 June;358:476–97.
54. Kong B, Kim Y, Kim EH, Suk JS, Yang Y. mRNA: A promising platform for cancer immunotherapy. *Advanced Drug Delivery Reviews*. 2023 Aug;199:114993.
55. Zhang W, Jiang Y, He Y, Boucetta H, Wu J, Chen Z, et al. Lipid carriers for mRNA delivery. *Acta Pharmaceutica Sinica B*. 2023 Oct;13[10]:4105–26.
56. Alfutaimani AS, Alharbi NK, S. Alahmari A, A. Alqabbani A, Aldayel AM. Exploring the landscape of Lipid Nanoparticles [LNPs]: A comprehensive review of LNPs types and biological sources of lipids. *International Journal of Pharmaceutics: X*. 2024 Dec;8:100305.
57. Estapé Senti M, García Del Valle L, Schiffelers RM. mRNA delivery systems for cancer immunotherapy: Lipid nanoparticles and beyond. *Advanced Drug Delivery Reviews*. 2024 Mar;206:115190.