

تیموزین آلفا-۱ (زاداکسین): پیتید تیموسی با طیف وسیعی از فعالیت‌های بیولوژیکی و بالینی

یاسمین خوارزمی خراسانی^۱، احمد آسوده^{۲*}

۱. کارشناسی ارشد بیوشیمی، گروه شیمی، دانشکده علوم، دانشگاه فردوسی مشهد، مشهد، ایران

۲. استاد، گروه شیمی، دانشکده علوم، دانشگاه فردوسی مشهد، مشهد، ایران

چکیده

تاریخ دریافت: ۱۳۹۸/۰۶/۱۷

تاریخ پذیرش: ۱۳۹۸/۰۸/۰۱

زمینه و هدف: تیموزین آلفا-۱ (زاداکسین)، پیتید ۲۸ اسیدآمینه‌ای می‌باشد که اولین بار از تیموس گوساله شناسایی شد. این پیتید، یک اصلاح‌کننده واکنش زیستی می‌باشد که منجر به فعال شدن سلول‌های مختلف سیستم ایمنی می‌شود. در سال‌های اخیر، تیموزین آلفا-۱ در مطالعات درون‌تنی و برون‌تنی به‌منظور بررسی فعالیت زیستی و کاربردهای درمانی آن مورد مطالعه قرار گرفته است.

مواد و روش‌ها: در این پژوهش، تعدادی از مطالعات موجود در زمینه تیموزین آلفا-۱ از طریق جستجوی الکترونیکی با وارد کردن کلید واژه‌های تیموزین آلفا-۱، تنظیم سیستم ایمنی، سرطان، هپاتیت و ایدز در بانک‌های اطلاعاتی نظیر Google Scholar، Google و PubMed بین سال‌های ۱۹۶۶ تا ۲۰۱۹ نقد و بررسی شدند.

یافته‌ها: نتایج نشان داد که تیموزین آلفا-۱ با گیرنده‌های Toll-like receptors (TLR) برهم‌کنش برقرار می‌کند و منجر به فعال‌سازی برخی از مسیرهای داخل سلولی می‌شود که در نهایت سبب تحریک سیستم ایمنی از طریق تحریک تولید سیتوکین‌ها، افزایش سلول‌های T و دندریتیک می‌گردد. این پیتید همچنین دارای فعالیت ضدتوموری و نیز خاصیت دفاع در برابر آسیب‌های اکسیداتیو از طریق افزایش سطح آنزیم‌های آنتی‌اکسیدانی می‌باشد. تیموزین آلفا-۱ کاربرد بالینی گسترده‌ای در برابر بسیاری از بیماری‌های عفونی از جمله هپاتیت B و C و ایدز نشان داده است. علاوه بر این، استفاده از تیموزین آلفا-۱ می‌تواند در درمان برخی سرطان‌ها از جمله سرطان هپاتوسلولار و ملانوما بسیار امیدبخش باشد.

نتیجه‌گیری: نتایج مطالعه حاضر نشان‌دهنده خواص بیولوژیکی چندگانه تیموزین آلفا-۱ می‌باشد. با این وجود، مطالعات بیشتری به‌منظور درک سازوکار عمل تیموزین آلفا-۱ مورد نیاز است.

کلیدواژه‌ها:

تیموزین آلفا-۱، تنظیم سیستم ایمنی، سرطان، هپاتیت، ایدز.

۱. مقدمه

گرديد که تیموزین نام‌گذاری گردید. خالص‌سازی بیشتر تیموزین، منجر به جداسازی ترکیب نامحلول در استون و مقاوم به گرما به نام تیموزین فرکشن-۵ گردید [۲] که توانایی القای تمایز سلول‌های T و تحریک آپوپتوز سلول‌های توموری را از خود نشان داد [۳]. تیموزین فرکشن-۵ حاوی تقریباً ۴۰ پلی‌پپتید با وزن مولکولی بین

غده تیموسی، به‌عنوان یک بافت لنفاوی اصلی، نقش مهمی در گسترش و بلوغ بسیاری از اجزای سلولی سیستم ایمنی بدن دارد و به‌منظور عملکرد طبیعی سیستم ایمنی، ضروری است. در سال ۱۹۶۶ اولین بار Goldstein و همکاران [۱] تیموس گوساله را جداسازی و استخراج کردند که نتایج بررسی آن‌ها منجر به شناسایی فاکتور لنفوسیتوپوتیک

* نویسنده مسئول: احمد آسوده

نشانی: کارشناسی ارشد بیوشیمی، گروه شیمی، دانشکده علوم، دانشگاه فردوسی مشهد، مشهد، ایران

تلفن: ۰۵۱۳۸۸۰۵۵۲۵

رایانامه: asoodeh@um.ac.ir

شناسه ORCID: 0000-0002-1406-0595

شناسه ORCID نویسنده اول: 0000-0001-5472-7916

۲. مواد و روش‌ها

مطالعه حاضر از نوع مرور روایتی^۱ است. در این پژوهش، مروری در زمینه فعالیت‌های بیولوژیکی و بالینی تیموزین آلفا-۱ صورت گرفته است که در آن، مقالات انتشار یافته به زبان انگلیسی از سال ۱۹۶۶ تا ۲۰۲۰ میلادی به کار برده شده است. کلیدواژه‌های استفاده شده در این مطالعه شامل تیموزین آلفا-۱، تنظیم سیستم ایمنی، سرطان، هپاتیت و ایدز بودند که در بانک‌های اطلاعاتی نظیر Google، PubMed و Google Scholar مورد نقد و بررسی قرار گرفتند. معیارهای ورود به مقاله تیموزین آلفا-۱ و کاربرد بالینی آن در حوزه سرطان، هپاتیت، ایدز و نیز فعالیت آنتی‌اکسیدانی و ضدتوموری آن بود.

۳. یافته‌ها

۱.۳. فعالیت ضدتوموری

بر اساس مطالعات اخیر مشخص شده است که تیموزین آلفا-۱ دارای فعالیت ضدتوموری از طریق تحریک سیستم ایمنی یا مهار رشد تومورها می‌باشد و به‌عنوان یک عامل درمانی مفید برای درمان انواع سرطان‌ها پیشنهاد شده است. Qin و همکاران در سال ۲۰۰۹ نشان دادند که ۵۰ ماکروگرم بر میلی‌لیتر از پپتید تیموزین آلفا-۱ سبب مهار رشد سلول‌های سرطانی HepG2 و SPCA-1 ریه می‌شود که گیرنده تأثیر این پپتید در مهار رشد این سلول‌های سرطانی احتمالاً از طریق مسیر پیام‌رسان پروتئین کیناز B می‌باشد. [۹]. بررسی تأثیر پپتید تیموزین آلفا-۱ بر سه رده سلولی لوسمی انسانی شامل HL-60، K562 و K562/ADM نشان داد که این پپتید به صورت وابسته به دوز منجر به مهار تکثیر سلول‌های سرطانی می‌شود و میزان IC_{50}^2 این سه رده سلولی پس از ۱۲۰ ساعت (به ترتیب ۶۶/۳، ۲۴/۱ و ۴۲/۹۹ ماکرومولار) در مقایسه با ۲۴ ساعت (به ترتیب ۱۵۶، ۷۶/۳ و ۱۲۱ ماکرومولار) به‌طور چشمگیری کاهش یافت [۱۰].

پژوهش‌های مختلف در ارتباط با تیموزین آلفا-۱ نشان داد که تزریق این پپتید به مدل‌های حیوانی از طریق افزایش تعداد گلبول‌های سفید، کاهش رشد تومور، کاهش متاستاز و در نهایت افزایش بقای خاصیت ضدسرطانی خود را به نمایش می‌گذارد. با این وجود، در مطالعات مختلف میزان دوز مصرفی متفاوتی از تیموزین آلفا-۱ بروی

۱/۲ تا ۱۴ کیلو دالتون می‌باشد. [۴]. آلفا تیموزین‌ها که از نظر بیولوژیکی حدود ۱۰ تا ۱۰۰۰ برابر فعال‌تر از تیموزین فرکشن-۵ در شرایط درون‌تنی و برون‌تنی بود، تیموزین آلفا-۱ نام‌گذاری شد [۵]. تیموزین آلفا-۱ با نام تجاری Zadaxin پپتید ۲۸ آمینواسیدی حفاظت‌شده‌ای (SDAAVDTSSSEITTKDLKEKKEVVEEAEN) با وزن مولکولی ۳ کیلو دالتون و بار ایزوالکتریک ۴/۲ می‌باشد [۶]. این پپتید در بافت‌های لنفی مانند طحال و گره‌های لنفاوی یا بافت‌های غیرلنفوئیدی از جمله ریه‌ها، کلیه و مغز بیان می‌گردد اما به‌طور گسترده‌تری در غده تیموسی یافت می‌شود [۶].

پپتید تیموزین آلفا-۱ فعالیت بیولوژیکی و زیستی گسترده‌ای دارد. این پپتید ۲۸ اسیدآمینه‌ای، یک اصلاح‌کننده واکنش زیستی می‌باشد که سلول‌های مختلف سیستم ایمنی را تحریک و فعال می‌کند. از جمله این فعالیت‌ها می‌توان به تحریک تولید سیتوکین‌های اینترفرون-آلفا (IFN- α)، اینترکولین-۲ (IL-2) و اینترکولین-۳ (IL-3) و نیز افزایش بیان‌گیرنده لنفوسیت IL-2 اشاره کرد [۷]. در واقع سیتوکین‌ها نوعی پروتئین تنظیمی می‌باشند که به‌منزله پیام‌رسان در ارتباطات بین سلولی، عمل می‌کنند. این پروتئین‌های تنظیمی به‌منظور ایجاد پاسخ ایمنی، زمانی که سلول‌ها هرگونه مواد بیگانه را در بدن تشخیص می‌دهند آزاد می‌شوند و در تنظیم سیستم ایمنی نقش دارند. سیتوکین‌ها به دو دسته پیش و ضدالتهابی تقسیم می‌شوند. از جمله سیتوکین‌های التهابی می‌توان به TNF- α و IFN- γ اشاره کرد که منجر به ایجاد و پیشرفت التهاب می‌شوند. درحالی‌که سیتوکین‌های ضدالتهابی مانند IL-2 و IL-6 عامل محدودکننده التهاب می‌باشند. از این رو، پپتید تیموزین آلفا-۱ برای درمان بیماری‌هایی که در آن‌ها نقض سیستم ایمنی گزارش شده است؛ از جمله انواع سرطان‌ها، هپاتیت B و C، ایدز و بسیاری از عفونت‌های مزمن، مفید در نظر گرفته می‌شود (شکل ۱) [۸]. در سال‌های اخیر، پپتید تیموزین آلفا-۱ در مطالعات درون‌تنی و برون‌تنی به‌منظور بررسی فعالیت زیستی و کاربردهای درمانی آن به‌طور گسترده، مطالعه شده است. هدف از این مطالعه، بررسی فعالیت‌های بیولوژیکی پپتید تیموزین آلفا-۱ و بررسی کاربرد این پپتید ۲۸ اسیدآمینه‌ای در مطالعات فاز بالینی در بیماری‌های عفونی و سرطان می‌باشد.

2 The half maximal inhibitory concentration (IC50)

1 Narrative review

MMP2 و مهار متاستاز در سلول‌های سرطانی NSCLC ریه می‌شود که سطح بالای PD-L1 را بیان می‌کنند (شکل ۲) [۱۹].

۲.۳. اثرات دفاعی در برابر استرس اکسیداتیو

افزایش تولید گونه‌های فعال اکسیژن، سبب ایجاد آسیب‌های زیان‌آور می‌شود و ارتباط مستقیمی با انواع بیماری‌ها از جمله انواع سرطان‌ها، دیابت، آسم و بیماری‌های قلبی عروقی دارد [۱۳]. شواهد نشان می‌دهد که برخی از پپتیدها دارای نقش حفاظتی در برابر استرس اکسیداتیو از طریق تأثیر بر آنزیم‌های آنتی‌اکسیدانی می‌باشند [۲۰]. در سال‌های اخیر، تعدادی از مطالعات به بررسی تأثیر پپتید تیموزین آلفا-۱ بر آسیب‌های اکسیداتیو پرداخته است.

در مطالعه‌ای در سال ۲۰۰۹ نشان داده شد که در اثر تیمار سلول‌های HepG2 با تیموزین آلفا-۱ میزان گونه‌های فعال اکسیژن (ROS) (۵۹ درصد) کاهش می‌یابد در حالی که میزان گلوکوتایون احیا (GSH) (۱۴۸ درصد) افزایش می‌یابد [۹]. همچنین بررسی قبلی ما نشان داد که در اثر در تماس قرار دادن سلول‌های سرطانی A549 ریه با غلظت‌های ۰.۳، ۰.۶ و ۱۲ میکروگرم بر میلی‌لیتر از پپتید تیموزین آلفا-۱ میزان ROS به‌طور معنادار در مقایسه با نمونه کنترل کاهش یافت [۱۳].

پپتید تیموزین آلفا-۱ همچنین از طریق اثر بر آنزیم‌های آنتی‌اکسیدانی، نقش حفاظتی در برابر آسیب‌های اکسیداتیو دارد. در واقع تیموزین آلفا-۱ از طریق افزایش سطح آنزیمی سوپراکسید دیسموتاز، گلوکوتایون پراکسیداز، کاتالاز، GSH و کاهش نیتریک اکساید، گزانتین اکسیداز و نیز مالون‌دی‌آلدهید سبب حفاظت از بافت‌هایی از جمله کبد، پانکراس و آئورت در برابر آسیب‌های اکسیداتیو می‌گردد [۲۱، ۲۲].

در مطالعه قبلی ما تأثیر آنتی‌اکسیدانی پپتید تیموزین آلفا-۱ در حذف رادیکال‌های آزاد در شرایط *in vitro* ارزیابی شد. نتایج نشان داد که تیموزین آلفا-۱ دارای خاصیت حذف رادیکال‌های آزاد DPPH، ABTS، سوپراکسید و رادیکال هیدروکسیل می‌باشد و میزان IC₅₀ به ترتیب ۲۰، ۸۵، ۲۰ و ۸۲ میکرومولار تخمین زده شد [۲۳].

مدل‌های حیوانی گزارش شده است [۱۱، ۱۲]. در سال ۲۰۱۹ با استفاده از آزمون MTT^۱ نشان داده شد که پپتید تیموزین آلفا-۱ دارای اثر سمیت سلولی در غلظت‌های ۲۴ و ۴۸ میکروگرم بر میلی‌لیتر بر روی سلول‌های سرطانی A549 ریه می‌باشد [۱۳]. در سال ۲۰۱۳ اثر سمیت سلولی تیموزین آلفا-۱ الحاق شده به پپتید iRGD با استفاده از آزمون MTT ارزیابی شد. نتایج نشان داد که تیموزین آلفا-۱-iRGD در غلظت ۰.۳ تا ۰.۵ میکرومول/ml در سلول‌های سرطانی ملانوما B16F10 می‌شود. علاوه بر این، تیموزین آلفا-۱-iRGD سبب مهار تکثیر به ترتیب ۲۴ درصد و ۱۴/۳ درصد سلول‌های سرطانی ریه H460 و کولون HT-29 می‌گردد [۱۴]. همچنین شواهد نشان می‌دهد که تیموزین آلفا-۱-iRGD منجر به مهار رشد سلول‌های سرطانی MCF-7 و MDA-MB-231 از طریق آزمون MTT و افزایش سلول‌های آپوپتوز شده از طریق بیان افزایشی فاکتورهای Bax و کاسپاز-۹ می‌شود [۱۵]. گزارش شده است که تیموزین آلفا-۱ الحاق شده به دمن FC ایمونوگلوبین انسانی از طریق تأثیر بر سیستم ایمنی از جمله افزایش بیان فاکتور CD86 و افزایش سلول‌های لنفوسیت T، CD4 و CD8 و نیز تحریک آزادسازی فاکتورهای IL-2 و اینترفرون گاما (IFN- γ) خاصیت ضدتوموری در مدل‌های سرطانی مختلف نشان می‌دهد [۱۶، ۱۷]. Shen و همکاران در سال ۲۰۱۹ دریافتند که الحاق تیموزین آلفا-۱ به قطعه mutated CH3 IgG منجر به تقویت خاصیت تیموزین آلفا-۱ در مهار رشد تومورهای 4T1 و B16F10 گردید [۱۸]. به‌طور کلی تیموزین آلفا-۱ دارای فعالیت ضدتوموری از طریق سازوکارهای مختلف از جمله تحریک سیستم ایمنی، مهار متاستاز یا کاهش رشد تومورها می‌باشد.

در سلول‌های سرطانی NSCLC ریه که سطح بالایی از PD-L1 را بیان می‌کنند (شامل سلول‌های H1299، NL9980 و L9981) تیموزین آلفا-۱ منجر به مهار مهاجرت و تهاجم از طریق بیان کاهشی مسیر STAT3-MMP2 می‌شود در حالی که در سلول‌هایی نظیر A549 و SPC-A-1 که سطح پایینی از PD-L1 را بیان می‌کنند، چنین اثری مشاهده نشد. در واقع تیموزین آلفا-۱ از طریق سرکوب فسفوریلاسیون STAT3 منجر به مهار ترجمه p-STAT3 و رونویسی MMP2 و در نهایت سبب کاهش بیان پروتئین

۳.۳. تنظیم سیستم ایمنی بدن

مطالعات گسترده‌ای به بررسی تأثیر پپتیدهای تیموسی از جمله تیموزین آلفا-۱ بر سیستم دفاعی بدن پرداخته‌اند. بررسی‌های انجام شده نشان داده است که این پپتید سبب تحریک ترشح فاکتورهای همانند IL-2، IFN- γ ، IFN- α و گیرنده سیتوکین‌ها از جمله گیرنده IL-2 و نیز منجر به القای بالغ‌سازی سلول‌های T می‌گردد [۷]. در واقع تیموزین آلفا-۱ از طریق برهم‌کنش با گیرنده‌های TLR به خصوص TLR9 بر سلول‌های دندریتیک (DCs) و سلول‌های پیش‌ساز T فعالیت تنظیم‌کنندگی سیستم ایمنی خود را به نمایش می‌گذارد و سبب فعال‌سازی تعدادی از مسیرهای داخل سلولی از جمله p38 MAPK، NF- κ B، TNF- α receptor-associated factor 6، TNF (TRAF6) و مسیر وابسته به MyD88 (MyD88) differentiation factor 88 می‌شود (شکل ۳) [۷]. برهم‌کنش بین TLR و تیموزین آلفا-۱ منجر به تحریک سلول‌های کشنده طبیعی (NKs)، افزایش سلول‌های T، CD8 و نیز سبب القای فعال‌سازی DCs می‌شود. همچنین باعث تغییر سلول‌های کمکی (Th) به سمت زیرمجموعه Th1 و در نهایت افزایش ترشح سیتوکین‌ها از جمله IL-2 می‌گردد (شکل ۴) [۷، ۸، ۲۴].

در مطالعه‌های دیگر، تیموزین آلفا-۱ از طریق فعال‌سازی DCs سبب حفاظت از موش‌های ایمونولوژیک در برابر مرگ‌ومیر ناشی از قارچ آسپرژیلوز گردید [۲۵]. در واقع فعال‌سازی DCs همراه با لنفوسیت‌های T کمکی توسط پپتید تیموزین آلفا-۱ منجر به از بین بردن ویروس، قارچ‌ها یا تومورها می‌شود و در نتیجه سبب تمایز سلول‌های لنفوسیت B به سلول‌های پلاسما تولیدکننده آنتی‌بادی‌ها می‌گردد [۲۴، ۲۶].

Ni و همکاران در سال ۲۰۱۵ نشان دادند که پپتید تیموزین آلفا-۱ به صورت وابسته به مسیر Erk/MAPK منجر به تحریک فعال‌سازی و سمیت سلول‌های iNKT (دسته‌ای از سلول‌های کشنده طبیعی) از طریق بیان افزایشی CD1d بر سلول‌های سرطانی کولوورتل می‌شود [۲۷]. تیمار موش‌های دارای پانکراتیت حاد با ۱۰۰ ماکروگرم بر کیلوگرم از پپتید تیموزین آلفا-۱ سبب کاهش سطح سرمی IL-1 β و TNF- α و در نهایت دارای تأثیرات مثبتی در بهبود التهابات پانکراسی می‌باشد [۲۸]. تیموزین آلفا-۱ همچنین به‌طور مستقیم منجر به تحریک (MHC) major histocompatibility complex کلاس ۱ و ۲ در

سلول‌های لنفوئید و نیز سبب افزایش بیان MHC کلاس ۱ و القای تومور آنتی‌ژن‌ها در سلول‌های سرطانی می‌گردد [۲۹].

D'Agostini و همکاران در سال ۱۹۹۶ نشان دادند که تیموزین آلفا-۱ در ترکیب با اینترفرون (IFN) در موش‌های مبتلا به آنفلوانزا منجر به تحریک سلول‌های کشنده و افزایش بقا می‌گردد. آن‌ها همچنین دریافتند که تیمار موش‌ها با تیموزین آلفا-۱، IFN به همراه ترکیب آمانتادین سبب افزایش بقا، تعداد سلول‌های CD4 و CD8، افزایش سلول‌های کشنده و کاهش تیترو ویروسی در ریه می‌شود [۳۰]. Xiang و همکاران در سال ۲۰۱۴ نشان دادند که پپتید تیموزین آلفا-۱ در ترکیب با dexamethasone از طریق تغییرات بر DCs دارای تأثیرات مثبتی بر موش‌های اندوتوکسمیک می‌باشد و باعث افزایش مقاومت موش‌ها به انتقال ویروس‌های باکتریایی و عفونت ثانویه می‌گردد [۳۱]. بنابراین، تیموزین آلفا-۱ می‌تواند از طریق سازوکارهای مختلف (شکل ۵) به‌عنوان یک تنظیم‌کننده سیستم ایمنی در بیماری‌های ناشی از نقض سیستم ایمنی استفاده گردد.

۴.۳. کاربردهای بالینی تیموزین آلفا-۱

۱.۴.۳. تیموزین آلفا-۱ در درمان سرطان

سرطان، پس از بیماری قلبی-عروقی، دومین عامل اصلی مرگ‌ومیر در جهان امروز در نظر گرفته می‌شود. میزان مرگ‌ومیر ناشی از این بیماری در سال ۲۰۱۸، در حدود ۹/۶ میلیون نفر تخمین زده شد [۳۲]. شواهد فراوانی نشان داده است که پپتید تیموزین آلفا-۱ سبب مهار رشد تومورهای سرطانی در شرایط درون‌تنی و برون‌تنی می‌گردد و تأثیرات مثبتی در درمان سرطان دارد. در واقع، درمان انواع سرطان‌ها با پپتید تیموزین آلفا-۱ منجر به افزایش خاصیت شیمی‌درمانی و کاهش تأثیرات جانبی می‌گردد. در سال ۲۰۱۰ اثر تیموزین آلفا-۱ در ترکیب با dacarbazine (DTIC) و به‌صورت ترکیب با IFN+DTIC در α در ۴۸۸ فرد مبتلا به ملانوما بررسی شد. نتایج نشان داد که ترکیب IFN- α + DTIC + تیموزین آلفا-۱ (غلظت‌های مختلف) سبب افزایش میانگین بقا به ۹/۴ ماه در مقایسه با نمونه کنترل (DTIC + IFN- α) (۶/۶ ماه) می‌گردد. علاوه بر این، تیمار افراد با ۳/۲ میلی‌گرم از پپتید تیموزین آلفا-۱ در ترکیب با DTIC به همراه یا بدون IFN- α سبب افزایش پاسخ تومور به ۱۲/۱ درصد نسبت به نمونه کنترل (۴ درصد) می‌گردد [۳۳]. همچنین مشاهده شده است که

پپتید تیموزین آلفا-۱ منجر به کاهش نورو توکسیته ایجاد شده در اثر شیمی درمانی در ۴۵ درصد از افراد مبتلا به سرطان پیشرفته ریه و پستان می شود [۳۴]. در افراد مبتلا به (HCC) hepatocellular carcinoma (نوعی از سرطان کبد) تیمار همزمان با تیموزین آلفا-۱ و روش transarterial chemoembolization (TACE)، منجر به افزایش بقای کلی، کاهش عفونت باکتریایی، افزایش سلول های CD4(+), CD3(+) و CD8(+) و افزایش اتوفاژی در سلول های ایمنی بیماران می شود [۳۵، ۳۶]. در افراد مبتلا به HCC همراه با هپاتیت B تیمار با تیموزین آلفا-۱ و لامیوودین زمان عود مجدد تومور را به ۷ ماه افزایش داد (در افراد کنترل ۵ ماه). همچنین مشاهده شد که در گروه تیمار شده با تیموزین آلفا-۱ + لامیوودین پاکسازی DNA عفونت HBV (۱۰۰ درصد) و میانگین زمان بقا (۱۰ ماه) نسبت به کنترل (به ترتیب ۶ درصد و ۷ ماه) افزایش یافت [۳۷].

در مطالعه ای مشابه در سال ۲۰۱۶، اثر تیموزین آلفا-۱ در افراد مبتلا شده به HCC همراه با هپاتیت B فعال بررسی شد. نرخ بقای کلی ۱، ۲ و ۳ ساله در افراد کنترل به ترتیب ۷۸/۲ درصد، ۶۴/۲ درصد و ۴۹/۷ درصد تخمین زده شد در حالی که تیمار با تیموزین آلفا-۱ منجر به افزایش این پارامتر (به ترتیب ۸۷/۲ درصد، ۸۲ درصد و ۶۸/۴ درصد) گردید. علاوه بر این، در گروه تیمار شده با تیموزین آلفا-۱ عملکرد کبد از طریق کاهش سطح آلانین آمینوترانسفراز (ALT) و بیلی روبین و نیز افزایش میزان آلبومین نسبت به گروه کنترل بهبود یافت [۳۸].

در واقع، تیموزین آلفا-۱ از طریق افزایش تأثیر ترکیبات شیمی درمانی و نیز کاهش تأثیرات جانبی شیمی درمانی که احتمالاً با افزایش لنفوسیت های تنظیمی T و نیز کاهش سیتوکین های پیش التهابی همراه می باشد خاصیت ضد سرطانی خود را به نمایش می گذارد. به طور کلی مطالعات بالینی نشان داده است که پپتید تیموزین آلفا-۱ به تنهایی یا در ترکیب با شیمی درمانی (داروهای شیمی درمانی) می تواند سبب بهبود انواع سرطان ها از طریق عواملی همچون افزایش زمان و نرخ بقا گردد.

۲.۴.۳. هپاتیت B

بیماری عفونی مزمن هپاتیت B به علت توزیع گسترده و عوارض جانبی از جمله ایجاد سیروز و ارتباط آن ها با انواعی از سرطان ها به عنوان یکی از مشکلات اساسی در دنیای امروزی در نظر گرفته می شود. امروزه در بیش از ۳۰ کشور

پیشرفته از پپتید تیموزین آلفا-۱ به منظور درمان بیماری های عفونی همچون هپاتیت B استفاده می شود [۲۴]. در پژوهشی در سال ۲۰۰۵ تأثیر تیموزین آلفا-۱ بر ۳۱۶ بیمار ژاپنی مبتلا به هپاتیت B سنجیده شد. ارزیابی ها نشان داد که در ۳۶/۴ درصد از افراد تزریق ۱/۶ میلی گرم از تیموزین آلفا-۱ منجر به طبیعی شدن سطح ALT، در ۳۰ درصد افراد پاکسازی DNA هپاتیت B و در ۲۲/۸ درصد افراد پاکسازی HBe-antigen می شود [۳۹].

در یک مطالعه بالینی در ۳۳ بیمار مبتلا به هپاتیت B با HBeAg منفی و HBV DNA مثبت اثر پپتید تیموزین آلفا-۱ در مقایسه با ترکیب IFN- α -2b ارزیابی شد. در پایان دوره پیگیری، تیمار با تیموزین آلفا-۱ منجر به ۴۱ درصد پاسخ کامل گردید در حالی که در گروه تیمار شده با IFN- α -2b، ۲۵ درصد و در گروه کنترل تنها ۷ درصد پاسخ ایجاد گردید [۴۰].

با توجه به مطالعات در سال های اخیر به نظر می رسد که درمان ترکیبی با تیموزین آلفا-۱ به عنوان یک روش امیدوارکننده برای درمان هپاتیت B در نظر گرفته می شود. Zhang و همکاران در سال ۲۰۱۸ به مطالعه خاصیت ضد هپاتیت B تیموزین آلفا-۱ به همراه IFN- α در سیستم transgenic Dunaliella salina (TDS) پرداختند. نتایج آنها نشان داد که TDS منجر به مهار رشد و درصد زنده ماندن و نیز کاهش ترشح HBeAg و HBsAg در سلول های HepG2.2.15 گردید. به طور کلی تیموزین آلفا-۱ به همراه IFN- α در سیستم TDS باعث کاهش تکثیر HBV شد و تأثیرات ضد هپاتیت آن در مقایسه با تیمار با IFN- α قوی تر می باشد [۴۱].

Wu و همکاران در سال ۲۰۱۸ به مطالعه اثر انتکاویر یا انتکاویر همراه با تیموزین آلفا-۱ بر ۶۹۰ بیمار مبتلا به هپاتیت B پرداختند. تیموزین آلفا-۱ + انتکاویر و مونوتراپی با انتکاویر به ترتیب منجر به کاهش ۱/۷ درصد و ۱/۲ درصد از وقوع HCC گردید. در بین دو گروه، تفاوت معناداری در پاسخ های ویروسی و سرولوژیک مشاهده نشد. با این وجود تیمار با تیموزین آلفا-۱ به همراه انتکاویر برای جلوگیری از پیشرفت HCC تمایل بیشتری نشان داد [۴۲]. به طور کلی شواهد نشان می دهد که در بیماری هپاتیت B، مونوتراپی با تیموزین آلفا-۱ منجر به مهار همانندسازی ویروس و نرمال سازی سطح ALT می گردد. علاوه بر این، درمان ترکیبی انتکاویر با پپتید تیموزین آلفا-۱ تأثیرات قوی تری در مهار DNA، HBV و نیز HBeAg seroconversion در مقایسه با مونوتراپی با این ترکیبات به

روش مؤثر در تنظیم سیتوکین‌های سیستم ایمنی به منظور بهبود هپاتیت C می‌باشد [۴۷].

روی هم رفته، براساس نتایج موجود، درمان ترکیبی با تیموزین آلفا-۱ از طریق افزایش بیان سیتوکین‌های مرتبط با Th1 و کاهش HCV RNA، در مقابل با مونوتراپی با تیموزین آلفا-۱ به‌عنوان روش کارآمدتری در مبتلایان به هپاتیت C می‌باشد.

۴.۴.۳. ایدز (AIDS)

تخریب و از بین بردن سیستم ایمنی، یک مشخصه ویروس HIV-1 است و تخریب قابل توجه سلول‌های CD4⁺ T یکی از ویژگی‌های اصلی در افراد مبتلا به HIV می‌باشد. در سال‌های اخیر، پیشرفت قابل توجهی در درمان HIV با استفاده از داروهای ضدویروسی ایجاد شده است. پاسخ‌های ایمنی، نقش مهمی در پیشگیری از عفونت با ویروس HIV انسانی ایفا می‌کنند؛ بنابراین، القای پاسخ‌های قوی ایمنی علیه HIV-1 برای جلوگیری از بیماری ایدز حائز اهمیت می‌باشد [۴۸، ۷].

اولین مطالعه بالینی در ارتباط با درمان ترکیبی با تیموزین آلفا-۱ همراه با IFN- α و زیدوودین در افراد HIV مثبت با محدوده سلول‌های لنفوسیت CD4⁺ بین ۲۰۰ تا ۵۰۰ میلی‌مترمکعب ارزیابی شد. نتایج آن‌ها نشان داد که این درمان، ترکیبی در مقایسه با زیدوودین به‌تنهایی سبب افزایش عملکرد و تعداد سلول‌های CD4⁺ T می‌گردد. این تیمار سه‌گانه پس از ۱۲ ماه درمان پایدار بود و همچنین منجر به کاهش تیتراژ HIV گردید [۴۹]. Chadwick و همکاران در سال ۲۰۰۳ به بررسی تأثیر تیموزین آلفا-۱ همراه با درمان ضد رتروویروسی بسیار فعال (HAART) در ۲۰ بیمار مبتلا به HIV با سلول‌های CD4 کم‌تر از ۲۰۰ سلول بر میکرولیتر در طی ۱۲ هفته پرداختند. تیمار با تیموزین آلفا-۱ تغییر معناداری در سطح لنفوسیت‌های CD4، CD8 و CD45 در مقایسه با گروه تیمار نشده نشان داد در حالی که در گروه تیمار شده با تیموزین آلفا-۱ به‌طور قابل توجهی سطح joint T cell receptor excision circles (sjTREC) در signal در مقایسه با گروه کنترل، افزایش یافت [۵۰]. در واقع سطح sjTREC برای پیش‌بینی بقا در بیماران مبتلا به HIV و همچنین پاسخ CD4⁺ به HAART پس از چند سال می‌باشد.

شواهد حاکی از آن می‌باشد که تولید ترکیبات MIP- α و MIP- β در درمان ضد رتروویروسی (ART) ارتباط

نمایش می‌گذارند. با این وجود مطالعات گسترده‌تری به منظور بررسی سازوکار و تأثیر تیموزین آلفا-۱ بر HBV نیاز است.

۳.۴.۳. هپاتیت C

تیموزین آلفا-۱، تنظیم‌کننده سیستم ایمنی به‌عنوان یک روش مونوتراپی مناسبی برای درمان هپاتیت C پیشنهاد نمی‌شود. در واقع نشان داده شد که تیموزین آلفا-۱ دارای نقش اصلی در درمان هپاتیت C نمی‌باشد و به‌عنوان یک درمان ثانویه برای این بیماری توصیه می‌شود [۴۳].

در سال‌های اخیر، طیف گسترده‌ای از مطالعات به بررسی درمان ترکیبی این پپتید با سایر داروهای ضدویروسی در درمان هپاتیت C پرداخته‌اند. شواهد نشان می‌دهد که پپتید تیموزین آلفا-۱ می‌تواند سبب بهبود خواص ضدویروسی ترکیب IFN از طریق تأثیر بر پاسخ‌های بیولوژیکی و ویروسی و میزان RNA در افراد مبتلا به هپاتیت C شود. Kullavanuaya و همکاران به بررسی درمان ترکیبی تیموزین آلفا-۱ با IFN- α -2a بر ۱۲ بیمار مبتلا به هپاتیت C با HCV-RNA مثبت پرداختند. نتایج نشان داد درمان ترکیبی، منجر به کاهش RNA و نیز آنزیم‌های کبدی در گروه تیمار شده پس از ۲۴ و ۴۸ هفته گردید. رهاسازی کامل HCV-RNA و عادی شدن سطح ALT در پایان هفته ۴۸ ام در ۴۸/۵ درصد بیماران مشاهده شد [۴۴]. علاوه بر این، به نظر می‌رسد که به‌کارگیری ریبویرین در ترکیب با تیموزین آلفا-۱ و IFN- α یا IFN- α -2a پلی اتیلن گلیکوزیله به‌عنوان روشی مفید و مقرون‌به‌صرفه از طریق افزایش پاسخ ویروسی در بیماران مبتلا به هپاتیت C نظر گرفته می‌شود [۴۳، ۴۵، ۴۶].

شواهد موجود نشان می‌دهد که افزایش بیان سیتوکین‌های مرتبط با Th1 برای ریشه‌کن شدن عفونت هپاتیت C مؤثر است، درحالی‌که افزایش سیتوکین‌های مرتبط با Th2 با مداوم عفونت ارتباط دارد. گزارش شده است که پپتید تیموزین آلفا-۱ و به مقدار جزئی IFN- α سبب افزایش سیتوکین IL-2 می‌شود درحالی‌که استفاده هم‌زمان از این دو ترکیب منجر به یک اثر افزایشی می‌گردد. علاوه بر این، IFN- α سبب افزایش IL-4,10 می‌شود درحالی‌که تیمار با تیموزین آلفا-۱ نتیجه عکس را نشان داد. در واقع تیمار هم‌زمان با تیموزین آلفا-۱ و IFN- α سبب کاهش اثر القایی IFN- α می‌شود. بنابراین انکوباسیون با تیموزین آلفا-۱ به‌تنهایی یا به همراه IFN- α به‌عنوان یک

۴. بحث و نتیجه‌گیری

تیموزین آلفا-۱ با استفاده از افزایش آنزیم‌های آنتی‌اکسیدانی و کاهش میزان گونه‌های فعال اکسیژن منجر به دفاع در برابر آسیب‌های اکسیداتیو می‌گردد. همچنین این پپتید از طریق سازوکارهای مختلف از جمله افزایش آپوپتوز، کاهش متاستاز و کاهش رشد تومور و سلول‌های سرطانی فعالیت ضدتوموری خود را به نمایش می‌گذارد. در حوزه درمان سرطان، تیموزین آلفا-۱ به‌تنهایی یا در ترکیب با سایر عوامل شیمی‌درمانی، در کارآزمایی‌های بالینی برای سرطان‌های نظیر ملانوما و HCC کاربرد دارد؛ به گونه‌ای که افزودن تیموزین آلفا-۱ به رژیم درمانی به‌طور قابل توجهی باعث افزایش بقا در بیماران می‌شود. شواهد نشان داد که تیموزین آلفا-۱ از طریق افزایش تأثیر سایر ترکیبات شیمی‌درمانی و نیز کاهش تأثیرات جانبی شیمی‌درمانی که احتمالاً با افزایش لنفوسیت‌های تنظیمی T و نیز کاهش سیتوکین‌های پیش‌التهابی همراه می‌باشد خاصیت ضدسرطانی خود را به نمایش می‌گذارد. در بیماری‌های عفونی هپاتیت B، C و ایدز، به‌کارگیری درمان ترکیبی تیموزین آلفا-۱ با ترکیباتی نظیر IFN- α ، لامیوودین، 2a-IFN- α و زیدوودین منجر به افزایش پاسخ به درمان در مقایسه با مونوتراپی با این ترکیبات می‌شود. علاوه بر این، در مطالعات مرتبط با تیموزین آلفا-۱ دوزها و مقدار مصرفی مختلفی از این پپتید برای درمان بیماری‌های مختلف گزارش شده است. با این وجود، در اکثر مطالعات، میزان دوز مصرفی تیموزین آلفا-۱، ۱/۶ میلی‌گرم گزارش شده است. به‌طور کلی، نتایج مطالعات نشان داد که تیموزین آلفا-۱ به‌عنوان تنظیم‌کننده سیستم ایمنی، به‌تنهایی یا همراه با سایر راهکارهای درمانی، دارای خواص ایمنی قابل توجهی می‌باشد و در برابر ترکیباتی نظیر IFN- α اثرات جانبی کم‌تری دارد. با این وجود، مطالعات گسترده‌تری در زمینه میزان دوز مصرفی برای هر بیماری و نیز سازوکار عمل این پپتید در درمان بیماری‌های مختلف مورد نیاز است.

مستقیمی با تولید سلول‌های CD4⁺ T در بیماران مبتلا به HIV دارد [۵۱]. مطالعات نشان داده است که تیموزین آلفا-۱ منجر به تنظیم ژن‌های کدکننده پروتئین‌ها که نقش مهمی در کنترل HIV دارند نظیر RANTES، MIP-1 α ، MIP-1 β ، MDC و CXCL16 می‌شود [۲۹]. علاوه بر این، در PBMCs بیماران مبتلا به HIV، تیموزین آلفا-۱ سبب تنظیم بیان مولکول آداپتور MYD88 می‌شود که در نتیجه باعث تحریک مسیر پاسخ ایمنی در این بیماران می‌شود [۵۲]. Matteucci و همکاران در سال ۲۰۱۵ نشان دادند که تیموزین آلفا-۱ از طریق القای فعالیت فاکتور ضد ویروسی CD8 (CAF) علیه ویروس‌هایی همچون HIV عمل می‌کنند [۵۳].

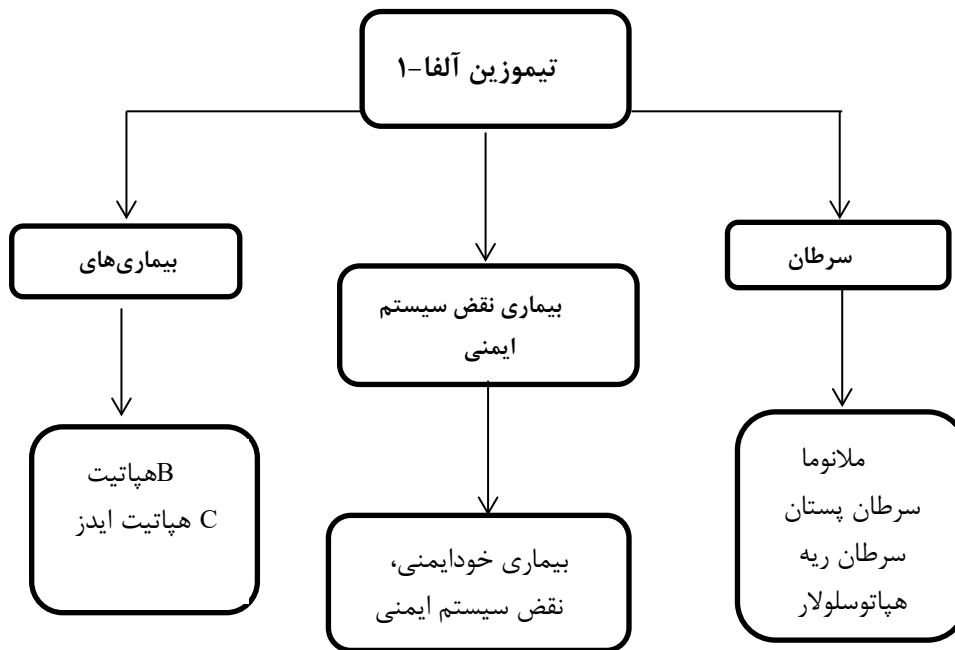
به‌طور کلی، پپتید تیموزین آلفا-۱ نقش تنظیمی در ژن‌هایی دارد که در کنترل ویروس HIV نقش دارند. علاوه بر این در PBMCs بیماران مبتلا به HIV این پپتید منجر به القای سیتوکین‌ها و شیمیوکین‌ها می‌گردد. همچنین درمان ترکیبی با تیموزین آلفا-۱ همراه با IFN- α و زیدوودین به‌خوبی در بیماران مبتلا به HIV تحمل شد و از طریق کاهش RNA این ویروس و نیز افزایش عملکرد سلول‌های CD4⁺ T عمل می‌کند.

۵.۴.۳. سایر بیماری‌ها

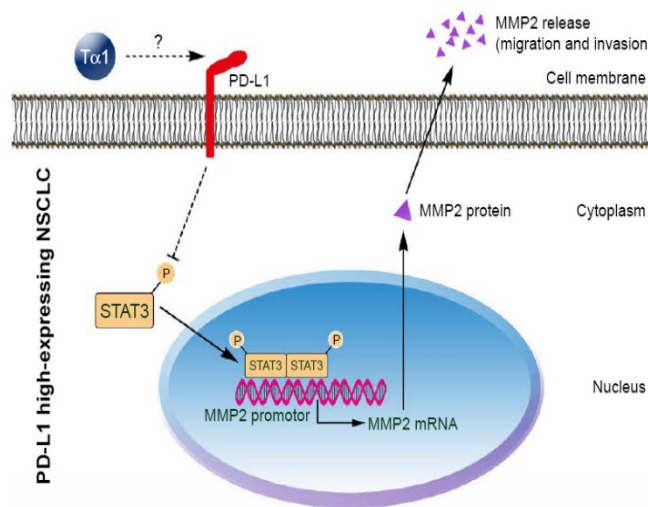
شواهد نشان می‌دهد که پپتید تیموزین آلفا-۱ به‌عنوان یک کاندیدا برای درمان سایر اختلالات نظیر Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)، Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS)، *Pseudomonas aeruginosa* Severe Acute (SAP)، Relapsing-Severe pneumonia، Pancreatitis و Remitting Multiple Sclerosis (RRMS) و Acute Liver Failure (ALF) پیشنهاد می‌شود (جدول ۱) [۵۴-۶۲].

جدول ۱. خلاصه‌ای از فعالیت پپتید تیموزین آلفا-۱ بر سایر بیماری‌ها

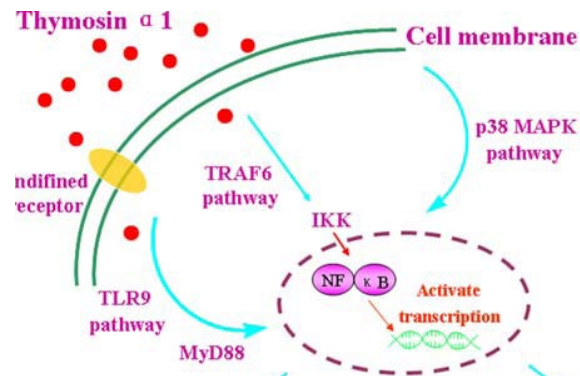
نویسنده	نوع بیماری	تعداد افراد	غلظت	یافته‌ها
Li et al. [۵۴]	COPD	۱۰۸	۱/۶ mg	۱- افزایش CD8+، CD4+ و CD4+ / CD8+ ۲- کاهش میزان بروز عفونت دوگانه
Zheng et al. [۵]	COPD	۸۰	۱/۶ mg	۱- افزایش CD4+ و CD8+ ۲- کاهش تعداد و روزهای بیماران
Ji et al. [۵۶]	ARDS	۴۶	۱/۶ mg	۱- افزایش CD8+ و CD4+ ۲- افزایش میزان موفقیت پیوند کلیه ۳- کاهش نرخ مرگ ۴- مقاومت در برابر سیتومگالوویروس
Huang et al. [۵]	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> infections	۴۲	۱/۶ mg	۱- کاهش نرخ عفونت ریه ۲- بهبود گلبول‌های سفید ۳- بهبود سطح TNF- α و IL-6
Li et al. [۵۸]	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> infections	۳۵	۱/۶ mg	۱- بهبود علائم بالینی ۲- کاهش بار باکتریایی ۳- بهبود عملکرد ایمنی
Qiu et al. [۵۹]	SAP	۲۴	۶ mg/kg	۱- کاهش التهاب ۲- کاهش بار باکتریایی ۳- بهبود عملکرد ایمنی ۴- کاهش التهاب
Shuangquan et al. [۶۰]	Severe pneumonia	۹۶	۱/۵ mg	۱- کاهش سطح آمیلاز ۲- کاهش سطح TNF- α ۳- کاهش سطح IL-1 β و IL-6
Giacomini et al. [۶۱]	RRMS	۲۵	۰/۰۳ mg/kg	۱- جلوگیری از التهاب ۲- کاهش علائم بیماران ۳- تحریک بهبود عملکرد ریوی
Yang et al. [۶۲]	ALF			۱- مهار تولید IL-17 و IFN- γ ۲- کاهش ترشح IL-8، IL-1 β و IL-6 ۱- افزایش نرخ بقا ۲- کاهش بیان TNF- α ۳- افزایش بیان IL-10 ۴- تضعیف التهاب و آپوپتوز کبدی



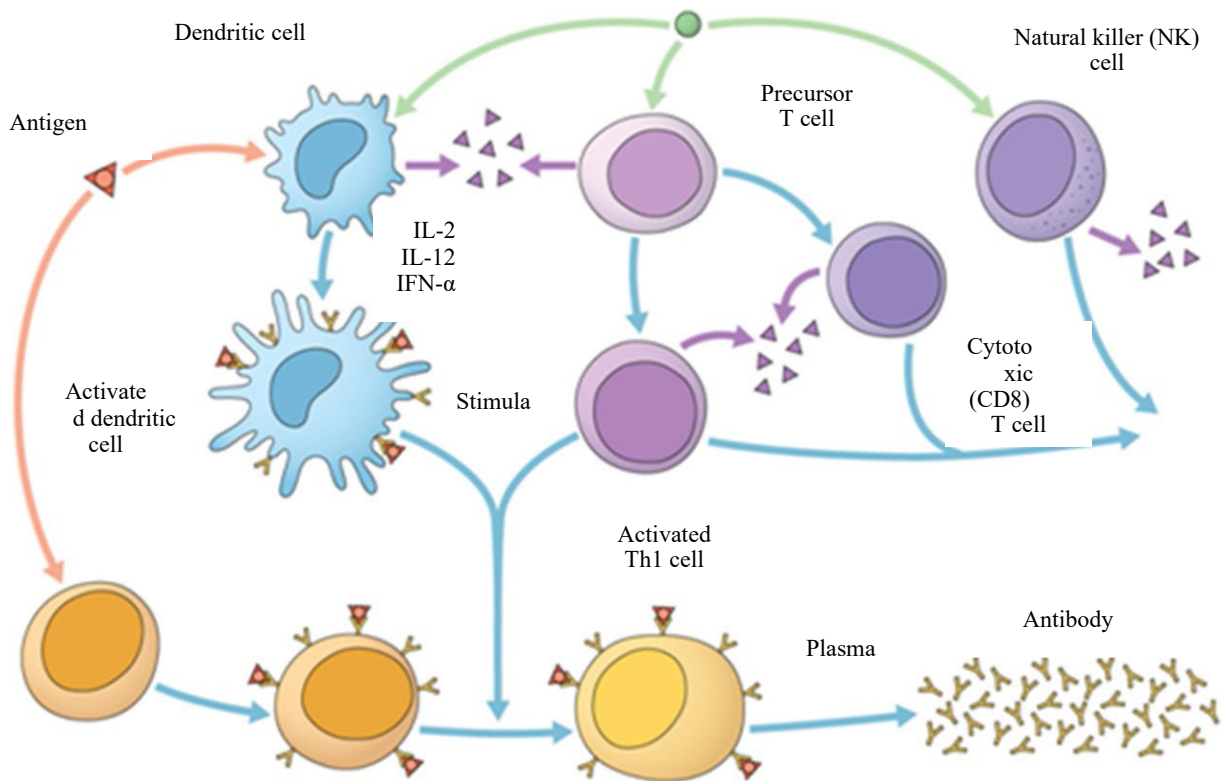
شکل ۱. کاربردهای درمانی پیتید تیموزین آلفا-۱



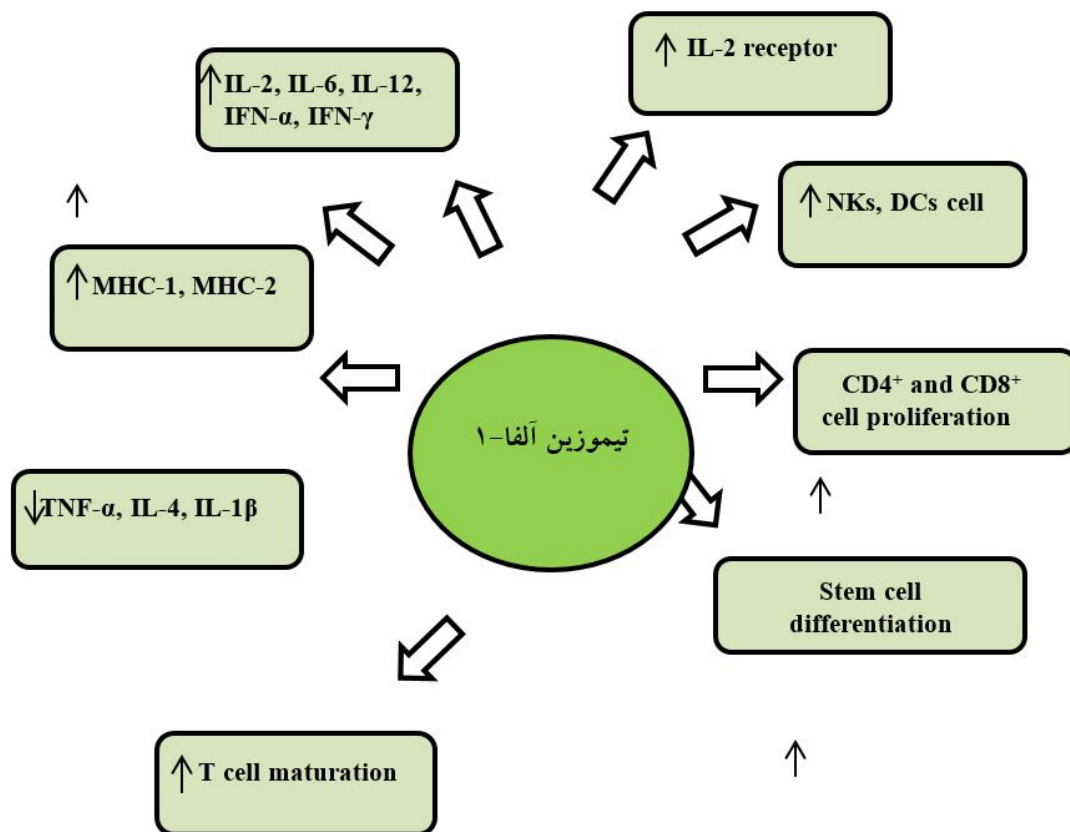
شکل ۲. تصویر شماتیک از سازوکار مولکولی تیموزین آلفا-۱ در مهار متاستاز در سلول‌های NSCLC که بیان بالایی از PD-L1 دارند [۱۹].



شکل ۳. اثر پپتید تیموزین آلفا-۱ بر روی مسیرهای داخل سلولی [۷].



شکل ۴. سازوکار تحریک سیستم ایمنی توسط پپتید تیموزین آلفا-۱ [۲۴].



شکل ۵. سازوکار اثر تیموزین آلفا-۱ در تنظیم سیستم ایمنی.

References

- [1]. Goldstein AL, Slater FD, White A. Preparation, assay, and partial purification of a thymic lymphocytopoietic factor (thymosin). *Proc Natl Acad Sci USA*. 1966; 56(3):1010-17.
- [2]. Hooper JA, McDaniel MC, Thurman GB, Cohen GH, Schulof RS, Goldstein AL. Purification and properties of bovine thymosin. *Ann N Y Acad Sci*. 1975; 249(1):125-44.
- [3]. Costantini C, Bellet MM, Pariano M, Renga G, Stincardini C, Goldstein AL, et al. A Reappraisal of Thymosin Alpha1 in Cancer Therapy. *Front Oncol*. 2019; 9:873.
- [4]. Chen C, Li M, Yang H, Chai H, Fisher W, Yao Q. Roles of thymosins in cancers and other organ systems. *World J Surg*. 2005; 29(3):264-70.
- [5]. Muzavir SR, Zahra SA, Ahmad A. An overview of purification, biological activities and therapeutic applications of thymosin alpha. *theHealth*. 2012; 3: 75-78.
- [6]. Goldstein AL, Goldstein AL. From lab to bedside: emerging clinical applications of thymosin α1. *Expert Opin Biol Ther*. 2009; 9(5):593-608.
- [7]. Li J, Liu CH, Wang FS. Thymosin alpha 1: biological activities, applications and genetic engineering production. *Peptides*. 2010; 31(11):2151-8.
- [8]. Tuthill CW, King RS. Thymosin Alpha 1-A Peptide Immune Modulator with a Broad Range of Clinical Applications. *Clin Exp Pharmacol*. 2013;3(4):133.
- [9]. Qin Y, Chen FD, Zhou L, Gong XG, Han QF. Proliferative and anti-proliferative effects of thymosin α1 on cells are associated with manipulation of cellular ROS levels. *Chem-Biol Interact*. 2009; 180(3):383-8.
- [10]. Fan YZ, Chang H, Yu Y, Liu J, Wang R. Thymosin α1 suppresses proliferation and induces apoptosis in human leukemia cell lines. *Peptides*. 2006; 27(9):2165-73.
- [11]. Moody TW. Thymosin α1 as a chemopreventive agent in lung and breast cancer. *Ann N Y Acad Sci*. 2007; 1112(1):297-304.
- [12]. King RS, Tuthill C. Evaluation of thymosin α 1 in nonclinical models of the immune-suppressing indications melanoma and sepsis. *Expert Opin Biol Ther*. 2015; 15(sup1):41-9.
- [13]. Kharazmi- Khorassani J, Asoodeh A. Thymosin alpha-1; a natural peptide inhibits cellular proliferation, cell migration, the level of reactive oxygen species and promotes the activity of antioxidant enzymes in human lung epithelial adenocarcinoma cell line (A549). *Environ Toxicol*. 2019; 34(8):941-949.
- [14]. Lao X, Liu M, Chen J, Zheng H. A tumor-penetrating peptide modification enhances the antitumor activity of thymosin alpha 1. *PloS one*. 2013; 8(8):e72242.
- [15]. Lao X, Li B, Liu M, Shen C, Yu T, Gao X, et al. A modified thymosin alpha 1 inhibits the growth of breast cancer both in vitro and in vivo: suppression of cell proliferation, inducible cell apoptosis and enhancement of targeted anticancer effects. *Apoptosis*. 2015; 20(10):1307-20.
- [16]. Wang F, Yu T, Zheng H, Lao X. Thymosin Alpha1-Fc modulates the immune system and down-regulates the progression of melanoma and breast cancer with a prolonged half-life. *Sci Rep*. 2018; 8(1):12351.
- [17]. Shen X, Li Q, Wang F, Bao J, Dai M, Zheng H, et al. Generation of a novel long-acting thymosin alpha1-Fc fusion protein and its efficacy for the inhibition of breast cancer in vivo. *Biomed Pharmacother*. 2018; 108:610-7.

- [18]. Shen X, Wang L, Xu C, Yang J, Peng R, Hu X, et al. Fusion of thymosin alpha 1 with mutant IgG1 CH3 prolongs half-life and enhances antitumor effects in vivo. *Int Immunopharmacol*. 2019; 74:105662.
- [19]. Bo C, Wu Q, Zhao H, Li X, Zhou Q. Thymosin α 1 suppresses migration and invasion of PD-1 high-expressing non-small-cell lung cancer cells via inhibition of sTaT3-MMP2 signaling. *OncoTargets Ther*. 2018; 11:7255.
- [20]. Ghodsi-Moghadam B, Asoodeh A. The impact of Brevinin-2R peptide on oxidative statuses and antioxidant enzymes in human epithelial cell line of A549. *Int J Pept Res Ther*. 2019; 25(3):1065-74.
- [21]. Armutcu F, Coskun Ö, Gürel A, Kanter M, Can M, Ucar F, et al. Thymosin alpha 1 attenuates lipid peroxidation and improves fructose-induced steatohepatitis in rats. *Clin Biochem*. 2005; 38(6):540-7.
- [22]. Qiu L, Zhang C, Zhang J, Liang J, Liu J, Ji C, et al. Intraperitoneal co-administration of thymosin α -1 ameliorates streptozotocin-induced pancreatic lesions and diabetes in C57BL/6 mice. *Int J Mol Med*. 2009; 23(5):597-602.
- [23]. Kharazmi-Khorassani J, Asoodeh A, Tanzadehpanah H. Antioxidant and angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitory activity of thymosin alpha-1 (Th α 1) peptide. *Bioorg Chem*. 2019; 87:743-52.
- [24]. King R, Tuthill C. Immune modulation with thymosin alpha 1 treatment. *Vitam Horm*. 2016; 102:151-178.
- [25]. Romani L, Bistoni F, Gaziano R, Bozza S, Montagnoli C, Perruccio K, et al. Thymosin α 1 activates dendritic cells for antifungal Th1 resistance through Toll-like receptor signaling. *Blood*. 2004; 103(11):4232-9.
- [26]. Effros RB, Casillas A, Walford RL. The effect of thymosin alpha 1 on immunity to influenza in aged mice. *Aging*. 1988; 1:31-40.
- [27]. Ni C, Wu P, Wu X, Zhang T, Liu Y, Wang Z, et al. Thymosin alpha1 enhanced cytotoxicity of iNKT cells against colon cancer via upregulating CD1d expression. *Cancer Lett*. 2015; 356(2):579-88.
- [28]. Yao W, Zhu Q, Yuan Y, Qiao M, Zhang Y, Zhai Z. Thymosin alpha 1 improves severe acute pancreatitis in rats via regulation of peripheral T cell number and cytokine serum level. *J Gastroenterol Hepatol*. 2007; 22(11):1866-71.
- [29]. Matteucci C, Grelli S, Balestrieri E, Minutolo A, Argaw-Denboba A, Macchi B, et al. Thymosin alpha 1 and HIV-1: recent advances and future perspectives. *Future Microbiol*. 2017; 12(2):141-55.
- [30]. D'Agostini C, Palamara AT, Favalli C, Sivilia M, Febbraro G, Bue C, et al. Efficacy of combination therapy with amantadine, thymosin α 1 and α / β interferon in mice infected with influenza A virus. *Int J Immunopharmacol*. 1996; 18(2):95-102.
- [31]. Xiang XS, Li N, Zhao YZ, Li QR, Li JS. Combination therapy with thymosin alpha1 and dexamethasone helps mice survive sepsis. *Inflammation*. 2014; 37(2):402-16.
- [32]. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA: Cancer J Clin*. 2018; 68(6):394-424.
- [33]. Maio M, Mackiewicz A, Testori A, Trefzer U, Ferraresi V, Jassem J, et al. Large randomized study of Thymosin α 1, Interferon Alfa, or both in combination with Dacarbazine in patients with metastatic melanoma. *J Clin Oncol*. 2010; 28(10):1780-7.
- [34]. An TT, Liu XY, Fang J, Wu MN. Primary assessment of treatment effect of thymosin alpha1 on chemotherapy-induced neurotoxicity. *Chin J Cancer*. 2004; 23(11 Suppl):1428-30.
- [35]. Gish RG, Gordon SC, Nelson D, Rustgi V, Rios I. A randomized controlled trial of thymalfasin plus transarterial chemoembolization for unresectable hepatocellular carcinoma. *Hepatol Int*. 2009; 3(3):480-9.
- [36]. Fang SJ, Zheng LY, Zhao ZW, Fan XX, Xu M, Ji JS. Effect of transcatheter arterial chemoembolization combined with thymosin alpha 1 on the autophagy of immune cells from advanced hepatocellular carcinoma. *National Medical Journal of China*. 2017; 97(25):1942-6.
- [37]. Shuqun C, Mengchao W, Han C, Feng S, Jiahe Y, Wenming C, et al. Antiviral therapy using lamivudine and thymosin alpha1 for hepatocellular carcinoma coexisting with chronic hepatitis B infection. *Hepato-gastroenterology*. 2006; 53(68):249-52.
- [38]. Liang YR, Guo Z, Jiang JH, Xiang BD, Li LQ. Thymosin α 1 therapy subsequent to radical hepatectomy in patients with hepatitis B virus-associated hepatocellular carcinoma: A retrospective controlled study. *Oncol Lett*. 2016; 12(5):3513-8.
- [39]. Iino S, Toyota J, Kumada H, Kiyosawa K, Kakumu S, Sata M, et al. The efficacy and safety of thymosin alpha- 1 in Japanese patients with chronic hepatitis B; results from a randomized clinical trial. *J Viral Hepatitis*. 2005; 12(3):300-6.
- [40]. Andreone P, Cursaro C, Gramenzi A, Zavaglia C, Rezakovic I, Altomare E, et al. A randomized controlled trial of thymosin- α 1 versus interferon alfa treatment in patients with hepatitis B e antigen antibody–and hepatitis B virus DNA–positive chronic hepatitis B. *Hepatology*. 1996; 24(4):774-7.
- [41]. Zhang Z, He P, Zhou Y, Xie X, Feng S, Sun C. Anti HBV effect of interferon thymosin α 1 recombinant proteins in transgenic *Dunaliella salina* in vitro and in vivo. *Exp Ther Med*. 2018; 16(2):517-22.
- [42]. Wu X, Shi Y, Zhou J, Sun Y, Piao H, Jiang W, et al. Combination of entecavir with thymosin alpha-1 in HBV-related compensated cirrhosis: a prospective multicenter randomized open-label study. *Expert Opin Biol Ther*. 2018; 18(sup1):61-9.
- [43]. Ciancio A, Andreone P, Kaiser S, Mangia A, Milella M, Sola R, et al. Thymosin alpha- 1 with peginterferon alfa-2a/ribavirin for chronic hepatitis C not responsive to IFN/ribavirin: an adjuvant role?. *J Viral Hepatitis*. 2012; 19:52-9.
- [44]. Kullavanuaya P, Treeprasertsuk S, Thong-Ngam D, Chaerthai K, Gonlachanvit S, Suwanagool P. The combined treatment of interferon alpha-2a and thymosin alpha 1 for chronic hepatitis C: the 48 weeks end of treatment results. *J Med Assoc Thai*. 2001; 84:S462-8.
- [45]. Abbas Z, Hamid SS, Tabassum S, Jafri W. Thymosin alpha 1 in combination with interferon alpha and ribavirin in chronic hepatitis C patients who are non-responders or relapsers to interferon alpha plus ribavirin. *J Pak Med Assoc*. 2004; 54(11):571-4.
- [46]. Poo JL, Ávila FS, Kershenovich D, Samper XG, Torresbarra R, Góngora J, et al. Efficacy of triple therapy with thymalfasin, peginterferon α -2a, and ribavirin for the treatment of hispanic chronic HCV nonresponders. *Ann Hepatol*. 2008; 7(4):369-75.
- [47]. Andreone P, Cursaro C, Gramenzi A, Margotti M, Ferri E, Talarico S, et al. In vitro effect of thymosin- α 1 and interferon- α on Th1 and Th2 cytokine synthesis in patients with chronic hepatitis C. *J Viral Hepatitis*. 2001; 8(3):194-201.
- [48]. Gonzalez SM, Tabora NA, Rugeles MT. Role of Different Subpopulations of CD8+ T Cells during Hiv exposure and infection. *Front Immunol*. 2017; 8:936.
- [49]. Garaci E, Rocchi G, Perroni L, D'Agostini C, Soscia F, Grelli S, et al. Combination treatment with zidovudine, thymosin alpha 1 and interferon-alpha in human immunodeficiency virus infection. *Int J Clin Lab Res* 1994; 24(1):23-8.
- [50]. Chadwick D, Pido- Lopez J, Pires A, Imami N, Gotch F, Villacian JS, et al. A pilot study of the safety and efficacy of thymosin α 1 in augmenting immune reconstitution in HIV- infected patients with low CD4 counts taking highly active antiretroviral therapy. *Clin Exp Immunol*. 2003; 134(3):477-81.
- [51]. Lambert JS, Machado ES, Watson DC, Sill AM, Lim JK, Charurat M, et al. Production of the HIV-Suppressive Chemokines CCL3/MIP-1 α and CCL22/MDC Is Associated with More Effective Antiretroviral Therapy in

- HIV-Infected Children. *Pediatr Infect Dis J*. 2007; 26(10):935-44.
- [52]. Bozza S, Gaziano R, Bonifazi P, Zelante T, Pitzurra L, Montagnoli C, et al. Thymosin $\alpha 1$ activates the TLR9/MyD88/IRF7-dependent murine cytomegalovirus sensing for induction of anti-viral responses in vivo. *Int Immunol*. 2007 5; 19(11):1261-70.
- [53]. Matteucci C, Minutolo A, Pollicita M, Balestrieri E, Grelli S, D'Ettore G, et al. Thymosin $\alpha 1$ potentiates the release by CD8+ cells of soluble factors able to inhibit HIV-1 and human T lymphotropic virus 1 infection in vitro. *Expert Opin Biol Ther*. 2015; 15(sup1):83-100.
- [54]. Li CH, Wang CH, Meng QH, Ye SL, Wang XJ, Jiang C. Effect of the thymosin alpha, on immune function in aged chronic obstructive pulmonary disease during acute period. *Chin J Hosp Pharm*. 2007; 27(5):637.
- [55]. Zheng BX, Cheng DY, Xu G, Fan LL, Yang Y, Yang W. The prophylactic effect of thymosin alpha 1 on the acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Journal of Sichuan University. Medical science edition*. 2008; 39(4):588-90.
- [56]. Ji SM, Li LS, Sun QQ, Chen JS, Sha GZ, Liu ZH. Immunoregulation of thymosin $\alpha 1$ treatment of cytomegalovirus infection accompanied with acute respiratory distress syndrome after renal transplantation. *Transplant Proc*. 2007; 39(1):115-119.
- [57]. Huang DP, Yang M, Peng WP, Chen XS, Chen ZQ. Prevention and management of lung infections with thymosin alpha1 in critical patients with tracheotomy. *JSMU*. 2006; 26(1):128-9.
- [58]. Li P, Xu LH, Zhang Q. Treatment of drug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* pneumonia in elderly patients by using thymosin alpha 1 with sulperazone. *Chin J Nosocomial*. 2007;17:1271-3.
- [59]. Qiu ZL, Wang ZJ, Huang JK, Dou HH, Zhen CM, Cheng F. The Effect of Thymosin Alpha 1 on Severe Acute Pancreatitis in Rats. *West Indian Med J*. 2018; 67(3):238-242.
- [60]. Shuangquan L, Jianzhong W, Hongfeng L, Gang L, Wenli S, Caiyun G, et al. Combination of thymosin $\alpha 1$ with conventional therapy improves APC and IL-1R1 levels in children with severe pneumonia. *Trop J Pharm Res*. 2018;17(10):2093-9.
- [61]. Giacomini E, Rizzo F, Etna MP, Cruciani M, Mechelli R, Buscarinu MC, et al. Thymosin- $\alpha 1$ expands deficient IL-10-producing regulatory B cell subsets in relapsing-remitting multiple sclerosis patients. *Mult Scler J*. 2018; 24(2):127-39.
- [62]. Yang X, Chen Y, Zhang J, Tang T, Kong Y, Ye F, et al. Thymosin $\alpha 1$ treatment reduces hepatic inflammation and inhibits hepatocyte apoptosis in rats with acute liver failure. *Exp Ther Med*. 2018;15(4):3231-8.

Thymosin alpha-1 (Zadaxin): A thymic peptide with a wide range of biological and clinical activities

Jasmin kharazmi khorassani¹, Ahmad Asoodeh^{2*}

1. M.Sc in Biochemistry, Department of chemistry, Faculty of Science, Ferdowsi University of Mashhad, Mashhad, Iran
2. PhD, Department of chemistry, Faculty of Science, Ferdowsi University of Mashhad, Mashhad, Iran

Abstract

Introduction: Thymosin alpha-1 (zadaxin) a 28-amino acid peptide, which was first identified in the calf thymus. This peptide is a biological modifier which leads to activation of various cells of the immune system. In the recent years, thymosin alpha-1 has been studied in in vitro and in vitro studies to evaluate its biological activities and therapeutic applications.

Materials and Methods: This study was done to summarize findings from the biological and clinical applications of thymosin alpha-1 peptide. We searched at the sites of Google, Google Scholar and PubMed over 1966-2019 using Thymosin alpha-1, Immunomodulatory, Cancer, Hepatitis and AIDS as keywords.

Results: The results showed that thymosin alpha-1 interacts with Toll-like receptors (TLR) and brings about to activation of some intracellular pathways that ultimately stimulate the immune system by modulating cytokine production, enhancing T-cell and dendritic cells. The peptide also shows antitumor activity and a protective role against oxidative damage by increasing the level of antioxidant enzymes. Clinical studies with thymosin alpha-1 have been shown a broad effective application against many infectious diseases, including hepatitis B and C and AIDS. In addition, thymosin alpha-1 is considered as a promising and adjunctive approach for subjects suffering from some cancers such as hepatocellular carcinoma and melanoma.

Conclusion: The results of this study indicate the multiple biological properties of thymosin alpha-1. However, further studies are needed to understand the mechanism of action of thymosin alpha-1.

Received: 2019/09/08

Accepted: 2019/10/23

Keywords: Thymosin alpha-1; Immunomodulatory; Cancer; Hepatitis; AIDS.