

---

CLINIC TERRAIN

Wetenschappelijke monografie

# Thymosine alfa-1: Immuunmodulatie met indicatiespecifiek klinisch bewijs

Deze monografie beoordeelt thymosine alfa-1 als een gedefinieerd immunomodulerend peptide van 28 aminozuren. Zij scheidt dendritische-cel- en T-celmechanismen van indicatiespecifieke studies bij sepsis, virale hepatitis en oncologie.

Versie 5.0

8 literatuurbronnen

Gedefinieerd peptide van 28 aminozuren

Bewijs bijgewerkt tot 2026-08-23

[www.clinicterrain.com/nl/onderzoek/peptiden/thymosin-alpha-1](http://www.clinicterrain.com/nl/onderzoek/peptiden/thymosin-alpha-1)

# Samenvatting

Deze monografie beoordeelt thymosine alfa-1 als een gedefinieerd immunomodulerend peptide van 28 aminozuren. Zij scheidt dendritische-cel- en T-celmechanismen van indicatiespecifieke studies bij sepsis, virale hepatitis en oncologie.

# Kernbevindingen

## **01 · Moleculaire identiteit en nauwkeurige afbakening van de entiteit**

Thymosine alfa-1 is een gedefinieerd thymuspeptide van 28 aminozuren met meer humane literatuur dan de meeste niet-incretinepeptiden in deze collectie.

## **02 · Afsluitende toets bij mensen**

Studies bij chronische virale hepatitis en in de oncologie hebben heterogene resultaten opgeleverd. Een grote fase 3-sepsisstudie randomiseerde 1.106 patiënten: de mortaliteit op 28 dagen bedroeg 23,4% met thymosine alfa-1 en 24,1% met placebo (HR 0,99;  $p=0,93$ ).

## **03 · Tegenbewijs en causale grenzen**

Het neutrale sepsisresultaat is doorslaggevend tegenbewijs tegen een brede mortaliteitsclaim bij ongeselecteerde sepsis. Het wist het moleculaire mechanisme niet uit en beantwoordt niet elk nauwer immuunfenotype.

# Inhoud

Wetenschappelijk uitgangspunt

Moleculair dossier

Causale bewijskracht en grenzen van de vertaling

Historisch en internationaal onderzoekscorpus

Jaren 1960–1977 · Van thymusfracties naar een exacte entiteit van 28 residuen

Jaren 1980–2000 · Synthese, precursorbiologie en indicatiespecifieke studies

Mechanistische en biochemische redenering

BEGRENSD · Immunomodulatie heeft geen scalaire richting

GEMETEN · Een grote neutrale studie begrenst, maar wist niet uit

AFGELEID · Fenotypeverrijking is de onopgeloste brug

Aangeboren detectie geeft richting aan adaptieve immuniteit

De immuuntoestand verandert de richting van het effect

Biomarkers vragen beoordeling op organismeniveau

Neutrale sepsisresultaten lokaliseren klinische grenzen

Wat is vastgesteld

Wat nog onduidelijk is

Zeven bewijsniveaus

Toepassing van de identiteitsregel

Toepassing van de bereikbaarheidsregel

Toepassing van de regel voor causale bewijskracht

Toepassing van de regel voor beoordeling bij mensen

Toepassing van de vertaalregel

Toepassing van de falsificatieregels

Moleculaire identiteit en nauwkeurige afbakening van de entiteit

Biochemisch mechanisme en doelwitarchitectuur

In-vivofarmacologie en blootstelling

Geïntegreerde fysiologie en individuele uitgangssituatie

Afsluitende toets bij mensen

Tegenbewijs en causale grenzen

Wetenschappelijke conclusie

Identiteit en immuuncontext

Dendritische-cel- en Toll-like-receptormechanismen

Bewijs bij chronische virale hepatitis

Oncologische context

Doorslaggevend tegenbewijs bij sepsis

Klinische interpretatie

Methoden, dekking en traceerbaarheid

Wat zou de stelling kunnen weerleggen?

Onderzoeksagenda

Auteurschap en verantwoordelijkheid

## Wetenschappelijk uitgangspunt

Deze monografie begint bij het molecuul en volgt de causale keten via biochemie, cellulaire mechanismen, blootstelling en geïntegreerde fysiologie. Populatiestudies komen pas bij de afsluitende toets aan bod: ze zijn bruikbaar voor de werkelijk onderzochte stelling, maar kunnen het molecuul niet definiëren of het causale model vervangen.

Identiteit bepaalt welke entiteit aanwezig is. Biochemie bepaalt wat kan reageren. Farmacologie bepaalt of die reactie bereikbaar is. Fysiologie bepaalt wat het systeem ermee doet. Statistische waarnemingen bij mensen komen als laatste en beoordelen alleen de daadwerkelijk onderzochte toedieningsweg, blootstelling, populatie en uitkomst.

Een populatiegemiddelde kan geen molecuul identificeren, mechanisme creëren of individuele reactie bepalen. Een aangetoond mechanisme blijft begrensd tot de bewezen causale stap. Een afsluitende studie kan de vertaling ervan onder vastgelegde omstandigheden bevestigen of weerleggen, maar nooit de onderliggende chemie herschrijven.

## Moleculair dossier

Gedefinieerd peptide van 28 residuen uit de biologie van prothymosine- $\alpha$

Immuunregulerend thymuspeptide

Dendritische cellen · TLR/MyD88-signalering · T-celcoördinatie

Thymosine  $\alpha 1$  is geen thymosine  $\beta 4$  en geen algemene immuunversterker. Elke immuuntoestand, combinatietherapie en ziektecontext vormt een ander vertaalprobleem.

## Causale bewijskracht en grenzen van de vertaling

Het peptide kan de rijping van dendritische cellen en de signalering van aangeboren naar adaptieve immuniteit veranderen via gekarakteriseerde immuunroutes.

I-III ontwikkeld in immuunmodellen en humane farmacologie

A-C afhankelijk van de indicatie, met tegenbewijs van klasse A voor een breed voordeel op sepsismortaliteit

Prospectieve identificatie van het immuunfenotype waarin modulatie de uitkomst voor het organisme verbetert, in plaats van alleen immuunmarkers te verschuiven.

Immuunactivatie, immuunherstel en klinisch voordeel zijn geen synoniemen; een mechanisme kan niet worden veralgemeniseerd over infectie, kanker en steriele ontsteking.

Deze kwalificatie geldt alleen voor de genoemde toedieningsweg, populatie en uitkomst. Ze rangschikt noch creëert de biochemische wetenschap van het molecuul.

Nut is een klinisch oordeel verderop in de keten. Het wetenschappelijke onderwerp is de werking zelf: wat verandert, bij welke blootstelling, in welke biologische toestand, en waar eindigt de gevolgtrekking?

## Historisch en internationaal onderzoekscorpus

Thymosineonderzoek begon in de jaren 1960; thymosine alfa-1 werd in 1977 geïsoleerd en gesequencet. Dit is een wetenschappelijke en klinische ontwikkelingslijn van een halve eeuw, geen pas uitgevonden welzijnspeptide.

De historische breedte versterkt het vertrouwen in identiteit, productie en immuunmechanismen. Klinische conclusies moeten nog steeds specifiek blijven voor indicatie, fenotype, timing en combinatietherapie.

## Jaren 1960–1977 · Van thymusfracties naar een exacte entiteit van 28 residuen

Onderzoek naar thymusextracten ging vooraf aan zuivering en sequentiebepaling van thymosine alfa-1. De primaire publicatie uit 1977 karakteriseerde een hittebestendig zuur peptide van 28 residuen en verving een onnauwkeurig orgaanextract door een gedefinieerd moleculair object. [8]

## Jaren 1980–2000 · Synthese, precursorbiologie en indicatiespecifieke studies

Chemische synthese, prothymosine-alfa-biologie en humane programma's ontwikkelden zich in virale, immunologische en oncologische contexten. Dat longitudinale corpus is naar opzet heterogeen, omdat de immuuntoestand richting en waarde van de modulatie verandert. [2,3,4,5,6,7,8]

## Mechanistische en biochemische redenering

Een biochemische stelling kan ook zonder klinische studie sterk zijn, maar de uitgangspunten, blootstelling en het toepassingsgebied moeten expliciet blijven. Elke onderstaande uitspraak is aangeduid volgens de redeneerstap waarop zij berust.

## BEGRENSD · Immuunmodulatie heeft geen scalaire richting

Dendritische rijping, TLR/MyD88-signalering, cytokineproductie, tolerantie en T-celcoördinatie kunnen niet worden teruggebracht tot een eendimensionale versterking. De relevante toestand is een vector van immuuncompartimenten en timing. [4]

## GEMETEN · Een grote neutrale studie begrenst, maar wist niet uit

Het neutrale resultaat voor sepsismortaliteit begrenst het protocol en eindpunt in de ongeselecteerde populatie sterk. Het keert de peptidesequentie of dendritische-celmetingen niet om; het laat zien dat die werkingen daar niet samenkwamen in een gemiddeld overlevingsvoordeel. [1]

## AFGELEID · Fenotypeverrijking is de onopgeloste brug

Het mechanistische model voorspelt dat lymfopenie, uitputting, pathogeenlast en hyperinflammatie de respons veranderen. Prospectieve verrijking op basis van biomarkers is nodig voordat dit een klinische selectieregel wordt. [1,4]

## Aangeboren detectie geeft richting aan adaptieve immuniteit

Thymosine  $\alpha 1$  kan in gedefinieerde modellen dendritische-celrijping en cytokinesignalering beïnvloeden via routes verbonden met Toll-like-receptoren, MyD88, p38 en NF- $\kappa$ B. Dit geeft het molecuul een causale positie vóór T-celcoördinatie, in plaats van een vage ondersteunende rol. [4]

## De immuuntoestand verandert de richting van het effect

Antigeenlast, uitputting, lymfopenie, hyperinflammatie en weefselschade kunnen in verschillende verhoudingen naast elkaar bestaan. Een route die bij immuunsuppressie de antischimmelcoördinatie ondersteunt, kan in een andere ontstekingsstoestand irrelevant of belastend zijn. [1,4]

## Biomarkers vragen beoordeling op organismeniveau

Veranderingen in dendritische, cytokine- of lymfocytenmetingen stellen een biologische respons vast. Zij tonen geen pathoogeenklaring, tumorcontrole, orgaanherstel of overleving aan tenzij die uitkomsten rechtstreeks worden aangetoond. [1,3,4]

## Neutrale sepsisresultaten lokaliseren klinische grenzen

De grote neutrale sepsisstudie begrenst een uitspraak over mortaliteit in de gehele populatie. Zij verwijdt de immuunbiochemie van het molecuul niet; zij toont dat de onderzochte biologische heterogeniteit niet leidde tot een gemiddeld netto-effect op overleving. [1]

## Wat is vastgesteld

Gedefinieerd peptide van 28 aminozuren

Humane farmacologie

Meerdere gecontroleerde ziekteprogramma's

## Wat nog onduidelijk is

Responsieve immuunfenotypen

Interacties met moderne combinatietherapieën

Indicatiespecifieke grenzen van voordeel

## Zeven bewijsniveaus

De niveaus I-V vormen het causale en translationele model. Waarnemingen bij mensen en gecontroleerde klinische studies toetsen vervolgens de volledige stelling bij de daadwerkelijk onderzochte toedieningsweg, blootstelling, populatie en uitkomst. Een studie is de afsluitende beoordeling, niet de bron van moleculaire waarheid.

I. Moleculaire identiteit en chemie: Welke exacte sequentie, eindgroepchemie, formulering en toedieningsweg zijn aanwezig?

II. Biochemie en doelwitarchitectuur: Welke reacties, bindingsgebeurtenissen en signaalstappen zijn fysiek mogelijk?

III. Cellen en ex-vivoweefsel: Wat verandert in de relevante cel of het geïsoleerde weefselsysteem?

IV. Diermodellen en in-vivofarmacologie: Bereikt de blootstelling het mechanisme in een geïntegreerd organisme?

V. Geïntegreerde fysiologie en vertaling: Hoe veranderen weefseltoestand, terugkoppeling, dosis en individuele fysiologische uitgangssituatie de respons?

VI. Humane farmacokinetiek en observationeel signaal: Is de entiteit bij mensen aanwezig, wordt ze verdragen en hangt ze samen met een signaal?

VII. Gecontroleerde klinische studies: Verandert het vastgelegde protocol een vooraf bepaalde patiëntrelevante uitkomst?

## Toepassing van de identiteitsregel

Thymosine  $\alpha 1$  is geen thymosine  $\beta 4$  en geen algemene immuunversterker. Elke immuuntoestand, combinatietherapie en ziektecontext vormt een ander vertaalprobleem.

## Toepassing van de bereikbaarheidsregel

Humane toediening en farmacologische ontwikkeling zijn vastgesteld, maar de interpretatie blijft specifiek voor ziekte, combinatietherapie, eindpunt en tijdperk. De beslissende blootstellingsgrens voor thymosine alfa-1 blijft daarom specifiek voor molecuul, formulering en route.

## Toepassing van de regel voor causale bewijskracht

Het peptide kan de rijping van dendritische cellen en de signalering van aangeboren naar adaptieve immuniteit veranderen via gekarakteriseerde immuunroutes. Daarmee ligt de huidige causale diepte op i-iii, ontwikkeld in immuunmodellen en humane farmacologie. Die gradatie beschrijft welke schakels in het mechanisme zijn aangetoond; zij is geen consumentenbeoordeling en kan niet worden omgezet in een algemene belofte van voordeel.

## Toepassing van de regel voor beoordeling bij mensen

A-C afhankelijk van de indicatie, met tegenbewijs van klasse A voor een breed voordeel op sepsismortaliteit. Deze einddescriptor betreft alleen de werkelijk waargenomen populatie, route, blootstelling en uitkomst; hij verhoogt noch ontkracht een andere schakel in de causale keten van thymosine alfa-1.

## Toepassing van de vertaalregel

Prospectieve identificatie van het immuunfenotype waarin modulatie de uitkomst voor het organisme verbetert, in plaats van alleen immuunmarkers te verschuiven. Immunactivatie, immuunherstel en klinisch voordeel zijn geen synoniemen; een mechanisme kan niet worden veralgemeniseerd over infectie, kanker en steriele ontsteking.

## Toepassing van de falsificatieregel

De interpretatie moet veranderen als een beslissende stelling niet standhoudt. Voor thymosine alfa-1 zijn de vooraf vastgelegde toetsen: het uitblijven van een dendritische of signaalrouterespons bij voldoende blootstelling verzwakt de toeschrijving aan het doelwit. Verschuiving van immuunmarkers zonder voordeel voor pathogeen, tumor of orgaan weerlegt de gelijkstelling van marker en uitkomst. Het neutrale sepsisresultaat weerlegt een brede overlevingsclaim in de onderzochte ongeselecteerde populatie. Dit zijn actieve grenzen aan de conclusie, geen onderzoeksvragen die achteraf aan een gunstig verhaal worden toegevoegd.

## Moleculaire identiteit en nauwkeurige afbakening van de entiteit

Thymosine alfa-1 is een gedefinieerd thymuspeptide van 28 aminozuren met meer humane literatuur dan de meeste niet-incretinepeptiden in deze collectie.

## Biochemisch mechanisme en doelwitarchitectuur

Het mechanistische programma omvat dendritische-celfunctie, Toll-like-receptorroutes, T-celrijping en immuunherstel. Immunversterking is te onnauwkeurig om deze biologie te beschrijven.

## In-vivofarmacologie en blootstelling

Humane toediening en farmacologische ontwikkeling zijn vastgesteld, maar de interpretatie blijft specifiek voor ziekte, combinatietherapie, eindpunt en tijdperk.

## Geïntegreerde fysiologie en individuele uitgangssituatie

Immuunfysiologie kan niet tot activatie worden gereduceerd. Antigeenlast, lymfocytencompetentie, dendritische-celtoestand, uitputting, hyperinflammatie en weefselschade kunnen tegelijk bestaan. Dezelfde signaalverschuiving kan bij het ene immuunfenotype coördinatie herstellen en bij het andere ruis of belasting toevoegen; definitie van de immuuntoestand gaat daarom vooraf aan elke gevolgtrekking op organismeniveau.

## Afsluitende toets bij mensen

Studies bij chronische virale hepatitis en in de oncologie hebben heterogene resultaten opgeleverd. Een grote fase 3-sepsisstudie randomiseerde 1.106 patiënten: de mortaliteit op 28 dagen bedroeg 23,4% met thymosine alfa-1 en 24,1% met placebo (HR 0,99;  $p=0,93$ ).

## Tegenbewijs en causale grenzen

Het neutrale sepsisresultaat is doorslaggevend tegenbewijs tegen een brede mortaliteitsclaim bij ongeselecteerde sepsis. Het wist het moleculaire mechanisme niet uit en beantwoordt niet elk nauwer immuunfenotype.

## Wetenschappelijke conclusie

Thymosine alfa-1 combineert een ontwikkelde mechanistische keten met contextafhankelijke humane validatie en sterk indicatiespecifiek tegenbewijs. Elke claim moet de immuuntoestand, ziekte, combinatietherapie en beoogde uitkomst benoemen.

## Identiteit en immuuncontext

Thymosine alfa-1 is een gedefinieerd peptide van 28 residuen uit de biologie van prothymosine alfa. Het heeft aanzienlijk meer humane klinische literatuur dan de meeste niet-incretinepeptiden in deze collectie. Die breedte vergroot de behoefte aan interpretatie per indicatie, in plaats van een algemene claim van immuunondersteuning. [1,2,3]

Immuunactivatie en immuunherstel zijn geen synoniemen. Infectie, kanker, onderdrukking na chemotherapie, sepsis en chronische virusziekte omvatten verschillende combinaties van immuunuitputting, ontsteking, antigeenlast en weefselschade. Hetzelfde moleculaire signaal kan daarom per fenotype een andere klinische betekenis hebben. [1,4]

## Dendritische-cel- en Toll-like-receptormechanismen

Experimenteel werk in schimmelinfectiemodellen vond dat thymosine alfa-1 dendritische-celrijping en interleukine-12-productie bevorderde via MyD88-afhankelijke Toll-like-receptorsignalering met betrokkenheid van p38 MAPK en NF-kappaB. Dit verbond aangeboren detectie met Th1-gerichte adaptieve immuniteit. [4]

Het mechanisme is biologisch samenhangend, maar ziektespecifiek. Een route die de antischimmelcoördinatie verbetert in een immuungecompromitteerd model, stelt geen voordeel vast bij steriele ontsteking of ongeselecteerde sepsis, waar overmatige en onderdrukte immuuntoestanden in de tijd naast elkaar kunnen bestaan. [1,4]

## Bewijs bij chronische virale hepatitis

Gerandomiseerde hepatitis-B-studies rapporteerden gemengde en soms vertraagde signalen. In een studie met 98 deelnemers gaf toevoeging van thymosine alfa-1 aan interferon een HBeAg-verlies van 45,8% tegenover 28,0% met alleen interferon; de vooraf vastgelegde vergelijking bereikte echter geen conventionele statistische significantie. [5]

Kleinere studies die thymosine alfa-1 met interferon vergeleken, rapporteerden responspatronen die verschilden tussen behandelingseinde en follow-up. Zij stellen humane toediening en mogelijke contextspecifieke antivirale effecten vast, maar omvang, tijdperk, vergelijkingsgroepen en virologische standaarden beperken de overdracht naar moderne zorg. [6,7]

## Oncologische context

Klinisch oncologisch onderzoek heeft thymosine alfa-1 als aanvulling beoordeeld, niet als op zichzelf staande cytotoxische therapie. Het hier aangehaalde melanoomprogramma hoort bij een bepaald behandelingstijdperk en een specifieke combinatietherapie. Het kan niet worden veralgemeniseerd naar elke tumor of hedendaagse immunotherapiecombinatie. [3]

Mechanistisch kan een immunomodulator antigeenpresentatie of T-celfunctie veranderen zonder tumorcontrole te bereiken. Kankeruitkomsten vereisen rechtstreekse meting van respons, progressie en overleving en moeten gescheiden blijven van veranderingen in immuunbiomarkers. [3,4]

## Doorslaggevend tegenbewijs bij sepsis

De fase 3-studie TESTS randomiseerde 1.106 volwassenen met sepsis. De mortaliteit na achtentwintig dagen was 23,4% met thymosine alfa-1 en 24,1% met placebo (hazardratio 0,99;  $p=0,93$ ), zonder statistisch significant verschil in secundaire of veiligheidsuitkomsten. [1]

Dit is sterk tegenbewijs tegen een brede mortaliteitsclaim bij ongeselecteerde sepsis. Het wist dendritische-celbiologie niet uit en beantwoordt niet of een met biomarkers gedefinieerde immuungesupprimeerde subgroep zou kunnen reageren. Subgroepbevindingen in een neutrale studie zijn hypothesen die prospectieve bevestiging vereisen. [1]

## Klinische interpretatie

Thymosine alfa-1 heeft een gedefinieerde identiteit, ontwikkeld mechanisme en meerdere humane programma's. Het bewijs is daarom niet eenvoudigweg sterk of zwak; het is heterogeen en indicatiegebonden. Immuunfenotype, combinatietherapie, eindpunt en timing moeten in elke conclusie worden genoemd. [1,2,3,5]

De juiste wetenschappelijke reactie op een grote negatieve studie is niet het mechanisme weggooien of de studie negeren. Zij bestaat uit het beperken van de claim, identificeren van de geteste populatie en aanscherpen van de biologische vraag die toekomstig onderzoek moet beantwoorden. [1,4]

## Methoden, dekking en traceerbaarheid

Dit is een samengestelde mechanistische monografie op basis van geselecteerde primaire bronnen. Ze claimt niet de volledigheid van een systematisch literatuuroverzicht. Een niet teruggevonden resultaat is geen bewijs dat een effect afwezig is.

Primaire bronnen uit PubMed/MEDLINE, geïndexeerde Russischtalige samenvattingen en het volgen van referentieketens voor entiteitbepalende, historische en translationele studies. Taal, geografie, regelgevingsstatus en tijdschrifttrends zijn geen bewijsniveaus.

12 uitgebreide claim-eenheden, plus 2 historische vermeldingen en 3 mechanistische redeneringen; 8 geciteerde bronnen in het volledige corpus.

Identiteit → fysieke begrenzing → gemeten reactie of binding → bereikbare blootstelling → systeemrespons → uitkomst. Statistische significantie creëert geen mechanisme; mechanistische aannemelijkheid creëert geen patiëntuitkomst.

Referentienummers verwijzen rechtstreeks naar geïndexeerde bronnen. Dit corpus documenteert de hier gedane uitspraken en wordt niet gepresenteerd als een uitputtende systematische zoekactie. Opname in een index verhoogt de bewijsklasse van een studie niet.

## Wat zou de stelling kunnen weerleggen?

Een wetenschappelijke monografie moet niet alleen uitleggen waarom een mechanisme kan kloppen, maar ook welke waarneming de gevolgtrekking zou verzwakken of weerleggen.

Het uitblijven van een dendritische of signaalrouterespons bij voldoende blootstelling verzwakt de toeschrijving aan het doelwit.

Verschuiving van immuunmarkers zonder voordeel voor pathogeen, tumor of orgaan weerlegt de gelijkstelling van marker en uitkomst.

Het neutrale sepsisresultaat weerlegt een brede overlevingsclaim in de onderzochte ongeselecteerde populatie.

## Onderzoeksagenda

Een bruikbare onderzoeksagenda pakt de zwakste schakel in de keten van identiteit tot uitkomst aan. Ze voegt niet alleen meer waarnemingen van hetzelfde type toe.

Prospectieve verrijking op basis van immuunfenotype

Moderne combinatiestudies bij gedefinieerde infecties en kankers

Gevalideerde markers van doelwitaangrijping

Timing ten opzichte van immuunsuppressie en hyperinflammatie

Farmacokinetiek en blootstelling-respons tussen indicaties

Replicatie van subgroephypothesen uit TESTS

## Auteurschap en verantwoordelijkheid

Valentine Wibowo, klinisch onderzoeker bij de Clinic Terrain Clinical Intelligence Unit, verzorgde de conceptvorming, bewijssynthese, wetenschappelijke interpretatie en tekst. dr. I Wayan Cahyadi Surya Distira Putra, MPH voerde de medische beoordeling uit en keurde de oorspronkelijke Engelse publicatie goed. De interne medische beoordeling wordt niet voorgesteld als onafhankelijke collegiale toetsing.

Er werden geen nieuwe patiëntgegevens verzameld en geen nieuwe onderzoeken bij mensen uitgevoerd. De auteur en beoordelaar verklaren geen persoonlijke financiële belangenconflicten te hebben. Clinic Terrain en Klinik Pratama Cepat Sehat verlenen klinische diensten; deze institutionele relatie wordt vermeld.

# Literatuur

- [1] Wu et al. BMJ. 2025;388:e082583.  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39814420/>
- [2] Chien et al. Hepatology. 1998;27:1383-1387.  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9581695/>
- [3] Maio et al. J Clin Oncol. 2010;28:1780-1787.  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20194853/>
- [4] Romani et al. Thymosin alpha-1 activates dendritic cells through Toll-like-receptor signalling. Blood. 2004.  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14982877/>
- [5] Chan et al. Randomized placebo-controlled thymosin alpha-1 plus interferon trial in HBeAg-positive hepatitis B. Aliment Pharmacol Ther. 2006.  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16640105/>
- [6] Andreone et al. Randomized thymosin alpha-1 versus interferon alpha in chronic hepatitis B. Hepatology. 1996.  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8855175/>
- [7] Yang et al. Thymosin alpha-1 and interferon alpha in chronic hepatitis B: randomized study. World J Gastroenterol. 2006.  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17075991/>
- [8] Goldstein et al. Thymosin alpha-1: isolation and sequence analysis of an immunologically active thymic polypeptide. Proc Natl Acad Sci USA. 1977;74:725-729.  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/265536/>