

Telomer Analiz Testi'nin  
Klinik Değeri Her Yıl Artıyor  
Dr. Mark J. Tager





Değerli Hekimlerimiz,

Telomer Biyolojisi hakkında tüm Dünya’da klinik çalışmalar her yıl artarken ayrıca telomer ölçümü için Life Length (LL) Telomer Analiz Testi’nin de (TAT) önemi giderek artıyor. LL TAT sadece kişinin biyolojik yaşı hakkında bilgi vermek ile kalmayıp ayrıca daha spesifik veriler almak için de kullanılabilir. Hatta Cleveland Heart Institute’de LL TAT artık standart check up programının bir parçası olarak kullanılıyor.

Bu sayımızda Dr. Mark J. Tager’in LL TAT testi hakkında American Academy of Anti-aging Medicine (A4M) dergisinde yayınlanan yazısını aktarıyoruz. Yazıda testin klinik kullanımı hakkında aydınlatıcı bilgiler yer alıyor.

TAT’ın en önemli fonksiyonlarından biri ise yaşlanma hızını tam olarak ölçebilen bir test olması. Hastaya yapılacak ilk testte kişinin kronolojik yaşına göre biyolojik yaşını net olarak görmek mümkün olduğundan gerçekten ne kadar hızlı ya da yavaş yaşlandığı hakkında net bir fikir veriyor. Ayrıca bu testin yanında kişinin yaşam tarzı incelendiğinde onu hızlı yaşlandıran alışkanlıklar konusunda önlem almak hasta açısından daha kritik hale geliyor.

Hatta hastanın yaşam alışkanlıklarında (beslenme-egzersiz-besin destekleri-TA65-ve/veya tedaviler) değişiklikler yaptıktan sonra bunların gerçekten ne kadar işe yaradığı hakkında 1 yıl sonra ikinci bir test yaparak programın başarısı ve hastanın programa uyumu kontrol edilebiliyor. Her yıl düzenli kontroller ile hastanın yaşam şeklinde daha da fazla iyileştirmeler yapılabilir.

Testin en önemli görevlerinden birisi de yapılan uzun soluklu tedavinin başarısını, tıpkı önce-sonra fotoğrafı gibi ortaya koyabiliyor olması. Çünkü günümüzde anti-aging tedavi talepleri ile gelen hastalar hızlı sonuç ve gözle görülebilir değişim bekliyorlar. Dolgu-Botox uygulamalarında olduğu gibi hastanın öncesi ve sonrası fotoğraflarının çekilmesi hastanın kendi gelişimi hakkında fikir edinmesi, ikna olması açısından çok önemli bir adım. Ancak içsel anti-aging programlarında ise bu kadar kesin bir ölçüm metodu bugüne dek yoktu. LL TAT testi bir tür içsel yaşlanmanın geri dönüşünün öncesi ve sonrası fotoğrafı gibi de düşünülebilir. Hastanın bu test ile programına daha sadık ve hassas olması sağlanabilir. Hastalar sonuç aldıkları, gelişim kaydettikleri programları genel olarak bırakmak istemezler. LL TAT testi hasta sadakati açısından da faydalı olabilir.

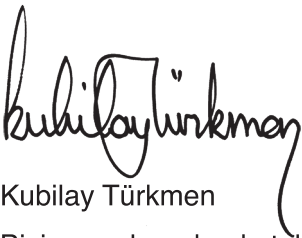
LL TAT testinin sonuçlarına örnek olması için, 6 ay ara (normalde önerilen 1 yıldır) ile yapılmış 2 testinin karşılaştırmalı sonuçlarını takip eden 2 sayfada bulabilirsiniz (rapor daha detaylıdır sadece özet kısımlar alınmıştır). İlk ölçümde bireyin kronolojik-biyolojik yaş farkı 11,4 bulunmuştur. Hasta günde 2 kapsül TA-65 kullanmaktadır. Ve 5,5 ay sonra yeniden TAT testi yapıldığında bu fark 8,7’ye gerilemiştir. Yani 5,5 ay içinde 2,7 yıllık bir gelişim sağlandığından bahsetmek mümkündür. Bu test sonucu ile hasta biyolojik yaşının ne kadar geri gittiğini yani ne kadar gençleştiğini net biçimde görebilmektedir.

Hastaya yapılabilecek olan farklı tedaviler ve yaşam şeklindeki değişiklikler ile hızlı sonuçlar da elde edilebilir. Ancak bu 2 testin yan yana konduğunda göstermiş olduğu asıl işaret, bireyin gelişimini net biçimde izleyebilmektir.

Life Length TAT testi hakkında [www.telomer.com.tr](http://www.telomer.com.tr) adlı web sitemizin giriş sayfasında Türkçe alt yazılı 3 video bulabilirsiniz. Ayrıca web sitemizin Klinik Çalışmalar bölümünde hastalığa göre sınıflanmış yaklaşık 350 adet klinik çalışmaya da ulaşabilirsiniz. Hasta için bilgilendirici videoları bekleme odalarımızdaki TV ekranlarında kullanabilirsiniz.

1. Hastalara telomer testi hakkında bilgi veren video (3 dk)
2. Life Length TAT’ın klinik önemi hakkında Dr. Tager’in açıklamalar yaptığı video (~8 dk)
3. Life Length TAT’ın hastalara nasıl açıklanabileceği/yorumlanabileceği hakkında Dr.Tager’in videosu (~7,5 dk)

Bir sonraki sayımıza dek telomerlerinizin hep uzun kalması dileği ile...



Kubilay Türkmen

Bizi sosyal medyada takip edebilirsiniz.



[antiaging.com.tr](http://antiaging.com.tr)



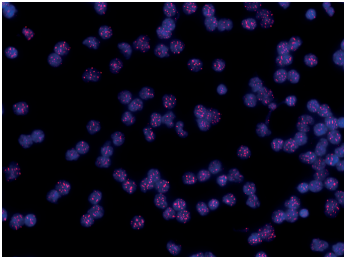
[antiagingcomtr](https://www.instagram.com/antiagingcomtr)



[antiagingcomtr](https://twitter.com/antiagingcomtr)



[anti-aging.com.tr](http://anti-aging.com.tr)



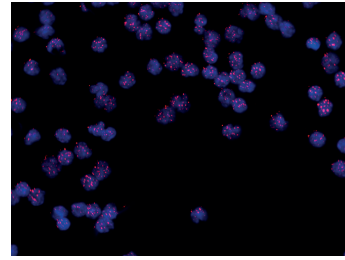
1st Report issue date : 29-10-2015

### Your estimated biological age

Chronological Age: 43.7 years old

Estimated Biological Age: 55.1 years old

Difference: 11.4



2nd Report issue date: 15-04-2016

### Your estimated biological age

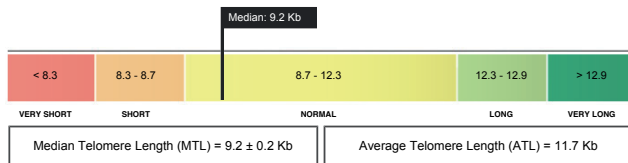
Chronological Age: 44.2 years old

Estimated Biological Age: 52.9 years old

Difference: 8.7

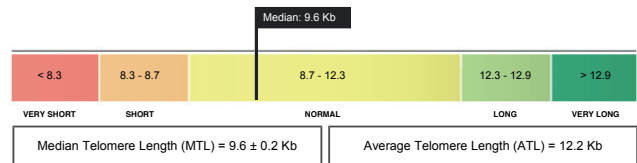
## Your telomere length

Median Telomere Length: 9.2 Kb

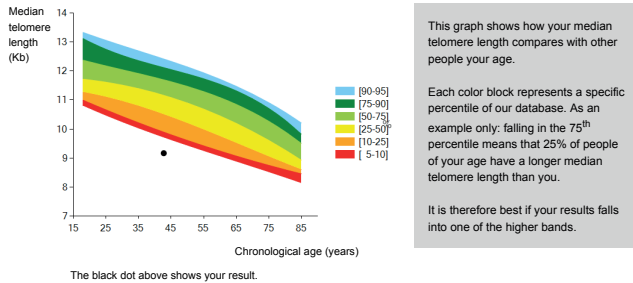


## Your telomere length

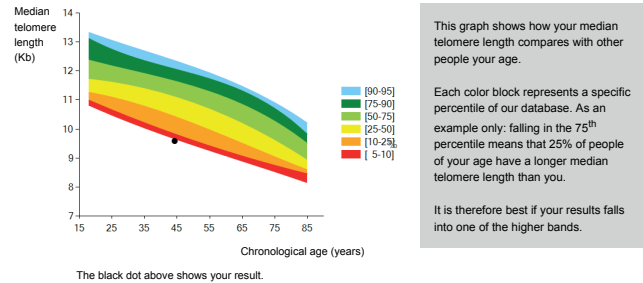
Median Telomere Length: 9.6 Kb



### Median telomere length – Comparison by age band and percentiles

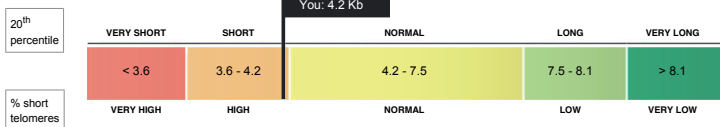


### Median telomere length – Comparison by age band and percentiles



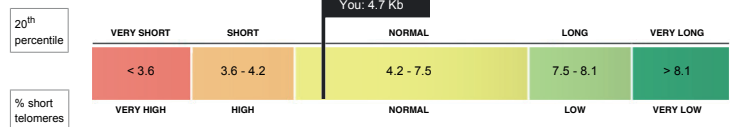
## Your 20<sup>th</sup> percentile / short telomeres

20<sup>th</sup> percentile: 4.2 Kb

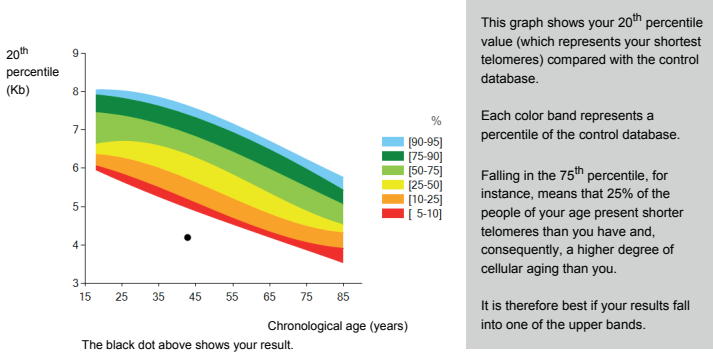


## Your 20<sup>th</sup> percentile / short telomeres

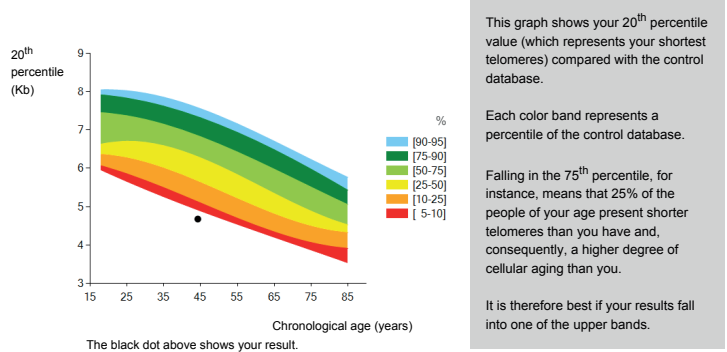
20<sup>th</sup> percentile: 4.7 Kb



### 20<sup>th</sup> percentile / short telomeres – Comparison by age band and percentiles



### 20<sup>th</sup> percentile / short telomeres – Comparison by age band and percentiles



# TELOMER TESTİNİN KLİNİK DEĞERİ

Mark J. Tager, MD

2009 yılında telomerazın keşfi ile alınan Nobel Ödülü sonrasında, telomer biyolojisi alanında önemli gelişmeler görüldü. Pub Med'de bu konuyu içeren kanser, kök hücre, kardiyovasküler hastalıklar, diyabet, merkezi sinir sistemi ve akciğer ile ilgili en azından 20.000 makale yayınlanmıştır.

Günümüzde sağlık profesyonelleri artan bir ilgi ile telomer testini uygulamalarına dahil etmektedirler. Uygulamaların büyük bir çoğunluğu iki kesişen güce dayanmaktadır: Kişiye özel ilaç ve bireylerin giderek artan yaşlanma sürecini yavaşlatma isteği. Güvenilir ticari testlerin gelişmesi bireylerin telomer uzunluğunu ölçmeye ve kritik kısalıktaki telomerleri belirlemeye olanak sağlar, ikisi de genel hücre sağlığının belirteçleridir. Telomer bilimi laboratuvarından kliniklere sıçradıkça, bu yeni ölçü parametresi bize hastalıkların erken tanımlanması, risk istatistiklerinin çıkarılması, tedavi koşullarının belirlenmesi ve sağlıklı olmak için yaşam koşullarında değişiklik yapma şansı kazandırıyor.

## Telomer Biyolojisi

Lineer kromozomların sonlarında telomer adı verilen yapılar bulunur. TTAGGG tekrar dizilerine sahip kodlama özellikleri olmayan DNA yapılarından oluşan telomerlerin en önemli özelliği, kromozomları yıkımdan (degradasyon) korumaktır. Her kromozom replikasyonundan sonra telomerler kısalır çünkü DNA replikasyon mekanizması son parçaların oluştuğu kesintili zinciri kopyalayamaz. Telomer kritik kısalığa ulaştığında replikatif senesens tetiklenir ve sonraki hücre bölünmeleri durdurulmuş olur. Bu sayede uçları "Kapaksız" kalan kromozomların kromozomal füzyonlarla genetik mutasyonlara yol açması önlenmiş olur. Kök, üreme ve kanser hücrelerinde telomeraz adı verilen enzim yüksek aktivite göstermektedir.

Telomeraz ribonükleoprotein kompleksi olan RNA kalıbından (TERC) oluşur. Bu enzim shelterin protein kompleksi ile birlikte telomerleri uzatmak için çalışır. Birçok insan kanser hücresinde telomeraz aşırı üretilir. Bu telomeraz pozitif hücrelerde artan hücre bölünmesine rağmen telomerler kısalmaz, hücreler ölümsüzdür.

Hücre tipine bağlı olarak, Hayflick limiti hücre bölünme sayısını 50-70 olarak sınırlar. Bu da hücre ömrünün en son noktasıdır. Yaşlanmayla beraber, telomer kaybı yıllar geçtikçe ilerler.

Sayısal olarak baktığımızda, rahimde bulunan fetüsün 15.000-20.000 baz çiftine veya 15-20 kilobaza sahip olduğunu söylebiliriz. Doğum ile birlikte bu sayı 10-15 kilobaza kadar



düşmektedir. Yaşam boyunca telomerler her yıl heterojen bir şekilde 100 ile birkaç yüz baz çifti (bp) olacak şekilde kısalmaktadır.

Telomer araştırmaları kısa telomerlerin birçok hastalıkla ilişkili olduğunu güçlü kanıtlarla göstermiştir<sup>2</sup>. Kritik kısalıktaki telomerlerin kardiyovasküler hastalıklar<sup>3</sup>, tip 2 diyabet<sup>4</sup>, kanser<sup>5</sup>, osteoporoz<sup>6</sup>, osteoartrit<sup>7</sup>, pulmoner fibrozis<sup>8</sup>, depresif bozukluklar<sup>9</sup> ve merkezi sinir sistemi<sup>10</sup> hastalıklarının görülmesine katkıda bulunmaktadır. Telomer uzunluğunun hastalıkların önceden belirlenmesini sağlayan bağımsız bir değişken olduğu artık geniş çevrelerce kabul edilmektedir.

British Medical Journal'de yayınlanmış olan 43.000 kişiden oluşan bir çalışmada telomer uzunluğunun kardiyovasküler hastalıklar için bağımsız bir risk faktörü olduğu bildirilmiştir<sup>11</sup>. Büyük bir meta-analizinde kısalan telomerlerin tip 2 diyabetle anlamlı bir ilişki içinde olduğu gösterilmiştir<sup>12</sup>. Diğer çalışmalar ise kısa telomerlerin kanser agresifliği ile ilişkili olabileceğini bildirmiştir<sup>13,14</sup>.

## Anti-Aging Puan Tablosu

Telomer uzunluğu somatik hücrelerin çoğalma durumunu belirler, bu da kronolojik yaşa karşı biyolojik yaşın belirlenmesine olanak sağlar. Telomer uzunluğu telomeraz enzimi, çevresel etkiler ve yaşam stili gibi birçok parametre ile ilişkilidir.

Sigara<sup>15</sup>, obezite<sup>16</sup>, aşırı alkol tüketimi<sup>17</sup>, stres ve sosyal yoksunluk<sup>18</sup> gibi olumsuz alışkanlıklar<sup>19</sup> ve yetersiz beslenme<sup>20</sup> telomerlerin hızla yıpranmasına neden olmaktadır. Araştırmalar pozitif yaşam şartlarının telomer kısalma hızını etkileyebileceğini göstermektedir<sup>21</sup>. Akdeniz diyeti<sup>22</sup>, belirli vitaminler, Omega-3<sup>23</sup> yağ asidi içeren gıda takviyeleri, egzersiz<sup>24</sup> ve farkındalık<sup>25</sup> pozitif yaşam şartlarını oluşturmaktadır. Klinik uygulamalarda telomer



## Mark J. Tager, MD | TELOMER TESTİNİN KLİNİK DEĞERİ

belirlemek çok önemli bir yer tutmaktadır. Farelerin somatik hücrelerinde yapılan çalışmada telomeraz aktivasyonu ile kısa telomerlerin uzadığı keşfedilmiştir, buna göre telomerazın arttırılmasıyla insan yaşam sürecinin uzatılabileceği düşünülmektedir<sup>26,27</sup>.

### Telomer Testine Genel Bakış

Telomer uzunluğunu ölçmek için kullanılan en yaygın teknik granülosit ve lenfositleri içeren periferik beyaz kan hücrelerinin değerlendirilmesidir<sup>28</sup>. Farklı dokuların farklı hızlarda yaşlanmasına ve kendilerine özel farklı telomer uzunlukları olmasına rağmen, hipertansif hastalardaki genel doku kaybının lökosit telomer uzunluğu ile karotid ateroskleroz arasındaki ilişkiye bağlı olduğu görülmüştür<sup>29</sup>.

Günümüzde kanda bulunan lökosit telomerlerini ölçebilen ticari olarak faaliyet gösteren 3 teknoloji mevcuttur. Piyasadaki mevcut testlerin hem artıları, hem de eksileri bulunmaktadır. (FDA tarafından açıklanan herhangi bir tükürük testi veya evde kullanımı mümkün olabilen bir test bulunmamaktadır, ileride de olacağına dair bir işaret yoktur.)

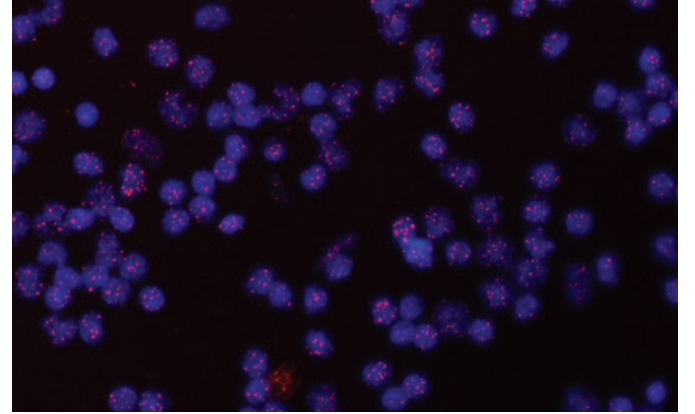
Q-PCR tek bir gen kopyasının DNA amplifikasyonu tekniğine dayanmaktadır. Bu metot kolayca ölçeklenebilir, nispeten ucuzdur ve büyük epidemiyolojik çalışmaların çoğunda kullanılmıştır. Sonuçları kıyaslayabilmek ve istatistiksel doğrulama yapabilmek için büyük bir veri tabanı bulunmaktadır. Test 2 sayfa rapor sunmaktadır ve ortalama telomer uzunluklarını normatif bir grafik üzerinde göstermektedir. Sonrasında bir sayfalık hastalar için tavsiyeler kısmı bulunmaktadır.

Diğer yöntemlerle kıyaslandığında PCR'ın doğruluğu daha azdır ve tekrarlanabilirliği düşüktür. Bu metot direkt olarak ölçülebilir değildir ve değerler amplifikasyon döngüsünden tahmin edilir. PCR kullanımının en büyük dezavantajı telomer uzunluğunu ortalama bir değer olarak vermesidir. Klinik açıdan çok daha önemli olan kritik kısalıktaki telomerler hakkında herhangi bir veri içermemektedir. PCR sonuçları büyük veri tabanları ile kıyaslanabilir olsa da, biyolojik yaş bu metot ile belirlenmemektedir.

Flow - FISH tekniği ile telomer problemleri floresan ile hibridize edildikten sonra, hücre popülasyonundaki telomer uzunlukları FACS metodu kullanılarak (floresan ile hücreler sıralanır) analiz edilir. Bu metod Q-PCR'a kıyasla çok daha ölçülebilir ve tekrar edilebilir özelliğe sahiptir. Bu test genetik danışmanlıkta kullanılmaktadır. Flow-FISH'ın uzun süre kullanımı sonucunda sonuçları karşılaştırabilmek için gerekli veri tabanı oluşturulmuştur.

Bu test uzun süre laboratuvar ortamında çalışıldığı ve çok zaman aldığı için, üç test içindeki en pahalı olandır. Flow-FISH testi kan hücresindeki granülosit ve lenfositleri ayırarak ortalama telomer uzunluğunu sağlıklı bireylerin değerlerini de referans alarak kesin ve tekrar edilebilir bir şekilde sunar. Q-PCR'da olduğu gibi tek tek telomerlerin uzunlukları ve kritik kısalıktaki telomerler hakkında bir bilgi sunamamaktadır. Sonuçlar granülosit ve lenfosit telomer

uzunluklarının kıyaslandığı bir sayfada verilmektedir ve grafik ile gösterilmektedir.

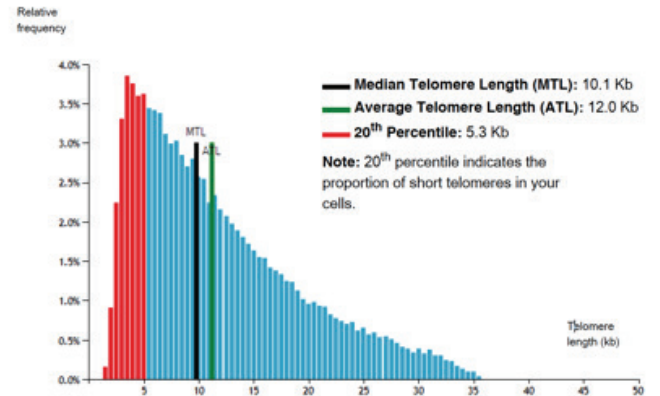


Şekil 1: Fotomikrograf lökositleri (mavi noktalar) ve telomerleri (pembe noktalar) gösterir. Kırmızı floresan noktaların yüksek yoğunluklu olması telomerlerin uzun ve kısa telomer yüzdesinin az olduğunu göstermektedir. (Kaynak: Life Length, hasta raporu)

Telomer Analiz Teknolojisi® (TAT®) kantitatif floresan in situ hibridizasyon ile konfokal mikroskobundan oluşan, geniş popülasyondaki hücelere tek tek giriş yapılmasını sağlayan HT Q-FISH tekniğine dayanmaktadır.(Şekil 1) Her kan örneğinden 100.000 telomerin uzunluğu tek tek ölçülür. Bu teknoloji Spanish National Cancer Research (İspanyol Milli Kanser Araştırması) tarafından geliştirilmiştir<sup>30</sup>. TAT testinin varyasyon katsayısı %5'in altında olması nedeniyle flow-FISH metoduna göre çok daha kesin ve tekrar edilebilir sonuçlar vermektedir.

Test sonuçlarının veri tabanı genişletilmiştir, buna istinaden Avrupa'nın bilimsel standartlarına uygunluğu verilmiştir. TAT ile kullanılan konfokal mikroskobu kromozomları tek tek ölçebilen, kritik kısalıktaki telomerleri tanımlayabilen ve biyolojik yaş belirleyen tek teknolojidir. Ayrıca deney maliyeti Q-PCR'a yakındır.

6 sayfadan oluşan detaylı hasta raporunda medyan ve ortalama telomer uzunlukları en kısa %20 dilime gelen kritik kısalıktaki telomer yüzdesiyle birlikte verilir. (Şekil 2)



Şekil 2: Histogram 20. yüzdilikte bulunan kritik kısalıktaki telomerleri (kırmızı), medyan telomer uzunluğunu (MTL) ve ortalama telomer uzunluğunu (ATL) göstermektedir. Kaynak: Life Length hasta raporu



## Telomer ile İlgili Geliştirilen Yeni Testler

Telomapping, doku kesitinden alınan kromozom üzerindeki telomer uzunluklarını belirlemeye yarayan son zamanlarda geliştirilmiş bir tekniktir. Sabit doku kesitleri dokudaki spesifik hücre türleri içinde bulunan kısa telomerlerin sıralanmasını belirlemek için kullanılır. Örneklerin kendine özel topolojisi korunur. Bu yöntem agresif kanser öncesi lezyonların saptanmasına olanak tanıyarak geribildirimlerin ve tedavilerin önceden belirlenebilmesi imkanını verir. Telomapping çok zaman isteyen bir yöntemdir ve şu an için yüksek adetlerde test yapabilmek için uygun bir metot değildir.

Q-TRAP Kantitatif Telomerik Tekrar Amplifikasyon Protokolü'ne dayanmaktadır ve biyolojik örnek içinde telomeraz aktivitesini ölçen çok hassas bir metottür. Kanser karşıtı ajanların geliştirilebilmesi için farmakolojik testlerde telomer uzunluğunun ölçülebilmesi giderek önem kazanmaktadır. Telomeraz ölçümü kanser aktivitesinin belirlenmesine ek olarak, yaşam stilini değiştirilmesini ve gerekli gıda takviyelerinin alınmasını sağlayarak anti-aging faydalar da sunabilir.

Güvenilir telomer testleri artık piyasada mevcuttur. Günümüzde bu testler için geri ödeme yapılmamaktadır, hastalar masrafları kendileri karşılamaktadır. Maliyete göre bu test klinik değeri en önemli olan veriyi sunmaktadır: her bir hücrede bulunan kritik kısalıktaki telomerlerin uzunlukları.

Beş kan hücrelerinin hastanın sağlık durumuna göre değişkenlik göstereceği hiçbir zaman unutulmamalıdır. Akut bir hastalığı ve stabil olmayan bir durumu olan hastanın hücreleri ve buna bağlı olarak telomer uzunlukları etkilenebilir.

## Telomer Testinin Günlük Pratikte Uygulanması

Artan telomer sağlığı tanı, tahmin ve tedavide büyük rol oynayan kişiye özel ilaçların çok önemli bir tamamlayıcısıdır. Telomer sendromlarına (en bilinen Konjenital Diskeratoz) anormal kısa telomerler neden olmaktadır<sup>31,32</sup>. İdiyopatik Pulmoner Fibrozis'in klinik olarak teşhis edilmesinde telomer uzunluğunun önemli bir parametre olduğunu gösteren çalışma ise ümit vericidir<sup>33</sup>. Telomer uzunluğu ayrıca erken başlangıçlı yumurtalık kanserinde risk faktörü olabilir<sup>34</sup>.

Belki de telomer testinin en önemli özelliği ardışık ölçümler yapılarak kişinin yıllık sağlık durumunun değerlendirilmesini sağlamasıdır. Test sonucu sağlık durumunu gösteren bir rapor kartı gibidir, hem doktor, hem de hasta tüm müdahale ve programın ne derece iyi çalıştığını görmüş olur. Bu da 2 datayı

telomer yıpranma hızı. Yıllık alınan raporlar kişinin yaşam stilini değiştirmeye yardımcı olabilir veya uygun tedavinin geliştirilmesini sağlayabilir.

## Özet

Telomer bazlı araştırmaların artmasıyla telomer yıpranmasının yaşlanma sürecindeki rolü daha detaylı olarak anlaşılmaktadır. Kritik kısalıktaki telomerlerin ölçümü her bir hücrenin hücresel sağlığını ve senesens durumunu tanımlamamıza yardımcı olur. Hücresel hasarı çevresel etkiler, yaşam stili ve gıda takviyeleriyle azaltırken, süreci uzun dönemli değerlendirebilen bir yöntemle sahibiz. Telomer uzunluklarını belirlemek olası hastalıkların tanımlanmasını ve teşhis edilmesini sağlamaktadır. Yeni telomeraz ve doku testleri ümit verici görünmektedir. Eldeki veriler artarken, telomer uzunluğu ile hastalıklar arasındaki ilişkiye göre önceden önlemlerin alınabilmesi, telomer testinin anti-aging bakımında standart bir prosedür olacağını göstermektedir.

Bilgilendirme: Dr. Tager Life Length'e danışmanlık yapmaktadır.

## REFERENCES

- Hayflick L, Moorhead PS (1961). The limited in vitro lifetime of human diploid cell strains. *Exp. Cell Res.* 25:585-621.
- Hemann MT, Strong MA, Hao LY, Greider CW (2001). The shortest telomere, not average telomere length, is critical for cell viability and chromosome stability. *Cell* 107:67-77.
- Nilsson PM et al. Telomeres and cardiovascular disease risk: an update 2013. *TranslRes.* 2013; 162: 371-80.
- Zhao J, Miao K, Wang H, Ding H, Wang D (2013) Association between telomere length and Type 2 diabetes mellitus: A Meta-Analysis. *PLoS ONE* 8(11):e79993. doi:10.1371/journal.pone.0079993
- Shay J, Are short telomeres predictive of cancer? *Cancer Discov*; 3(10): 1096-8.
- Valdes AM, Richards JB, Gardner JP, Telomere length in leukocytes correlates with bone mineral density and is shorter in women with osteoporosis *Osteoporos Int* (2007) 18:1203
- ZhaiG et al. Reduction of leucocyte telomere length in radiographic hand osteoarthritis: a population-based study. *Ann Rheum Dis.*2006; 65: 1444-8.
- Uinghong DAI, Hourong CA, Association between telomere length and survival in patients with idiopathic pulmonary fibrosis *Respirology*(2015) 20, 947-952
- Lingqvist D et al. Psychiatric disorders and leukocyte telomere length: Underlying mechanisms linking mental illness with cellular aging. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews* 55 (2015) 333-364
- Honig LS et al. Association of shorter leukocyte telomere repeat length with dementia and mortality. *Arch Neurol.*2012; 69: 1332-9.
- Haycock PC et al. Leucocyte telomere length and risk of cardiovascular disease: systematic review and meta-analysis. *BMJ.*2014; 349: g4227. doi: 10.1136/bmj.g4227.
- Willert P et al. Leucocyte telomere length and risk of type 2 diabetes mellitus: new prospective cohort study and literature-based meta-analysis. *PLoSOne.* 2014 Nov 12;9(11):e112483.
- Martinez-Delgado B et al. Genetic anticipation is associated with telomere shortening in hereditary breast cancer. *PLoSGenet.*2011 Jul; 7(7): e1002182.
- Duggan C et al. Change in peripheral blood leukocyte telomere length and mortality in breast cancer survivors. *J NatlCancer Inst.*2014 Apr; 106(4): dj0035
- Morlá M et al. Telomere shortening in smokers with and without COPD. *EurRespirJ.*2006; 27: 525-8.
- Lee M et al. Inverse association between adiposity and telomere length: The FelsLongitudinal Study. *Am J Hum Biol.* 2011; 23: 100-106.
- Pavanello S et al. Shortened telomeres in individuals with abuse in alcohol consumption. *IntJ Cancer.*2011; 129: 983-92
- Drury SS et al. Telomere length and early severe social deprivation: linking early adversity and cellular aging. *MolPsychiatry.*2012; 17: 719-27.
- Valdes AM et al. Leukocyte telomere length is associated with cognitive performance in healthy women. *NeurobiolAging.*2010; 31: 986-92.
- Paul L. Diet, nutrition and telomere length. *J NutrBiochem.* 2011; 22: 895-901.
- de Jesus, BB, and Blasco, MA (2011) Aging by telomere loss can be reversed. *Cell Stem Cell* 8:3-4.
- DeVivo I, et al. Mediterranean diet and telomere length in Nurses' Health Study: population based cohort study *BMJ* 2014; 349
- Glaser JK, Epel ES, et al. Omega-3 Fatty Acids, oxidative stress and leukocyte telomere length: a randomized controlled trial. *Brain Behav Immun.* 2013 Feb; 28: 16-24
- Puterman E, Lin J, Blackburn E, O'Donovan A, Adler N, et al. (2010) The Power of Exercise: Buffering the Effect of Chronic Stress on Telomere Length. *PLoS ONE* 5(5): e10837. doi:10.1371/journal.pone.0010
- Epel E, et al. Can meditation slow rate of cellular aging? Cognitive stress, mindfulness, and telomeres. *Ann NY Acad Sci.* 2009 Aug; 1172: 34-53.
- Jaskelioff M, Muller FL, et al (2011). Telomerase reactivation reverses tissue degeneration in aged telomerase-deficient mice. *Nature* 469:102-106.
- de Jesus BB, Schneeberger K, Vera E, Tejera A, Harley CB and Blasco, MA (2011) The telomerase activator TA-65 elongates telomere and increases health span of adult/old mice without increasing cancer risk. *Aging Cell*: 4:604-621.
- Daniaili L, et al. Telomeres shorten at equivalent rates in somatic tissues of adults. *Nat. Commun.* 4, 1597 (2013).
- Benetos A, et al. Short telomeres are associated with atherosclerosis in hypertensive subjects. *Hypertension.* 2004;43:182-185
- Canela A, Vera E, Klatt P and Blasco, MA (2007). High-throughput telomere length quantification by FISH and its application to human population studies. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 104(13):5300-5305
- Armanios, M and Blackburn, E (2012). The telomere syndromes. *Nature Reviews Genetics* 13: 693-704
- Mitchell JR, Wood E and Collins K. (1999) A telomerase component is defective in the human disease dyskeratosis congenita. *Nature* 402:551-555.
- Tsakiri KD, Cronkhite JT, Kuan FJ, Xing C, Raghu G, Weissler JC, Rosenblatt RL, Shay JW and Garcia CK. 2007 Adult-onset pulmonary fibrosis caused by mutations in telomerase. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 104:7552-7557.
- Delgado BM et al. Shorter telomere length is associated with increased ovarian cancer risk in both familial and sporadic cases *J Med Genet.* 2012;49(5):341-344.

# THE CLINICAL VALUE OF TELOMERE TESTING

Mark J. Tager, MD

Since the award of the 2009 Nobel Prize for the discovery of telomerase, the field of telomere biology has grown dramatically. At last count there were more than 20,000 articles in Pub Med, with cancer, stem cells, cardiovascular disease, diabetes, CNS and pulmonary conditions comprising the majority.

Clinicians today are increasingly becoming interested in incorporating telomere testing into their practices. This is driven in large part by two converging forces: a growing understanding of the role telomeres play in personalized medicine; and increasing consumer demand for integrative treatment that can slow the aging process. The development of reliable commercial testing now allows for the measurement of individual telomere lengths and quantification of the number of critically short telomeres, both key determinants in overall cellular health. As telomere science moves from the lab to the clinic, measurement of this novel biomarker holds promise for improving early disease identification, risk stratification, treatment algorithms, and health behavior change.

## Telomere Biology

The ends of linear chromosomes are capped by telomeres—repeating sections of non-coding DNA TTAGGG units that protect the important areas from degradation. Telomeres shorten after each chromosome replication because the machinery of DNA replication cannot copy the last bit of the lagging strand. When the telomeres become critically short, this triggers a process of replicative senescence whereby further cellular division is normally halted. This avoids the risk of genetic mutations from chromosomal fusions due to “uncapped” chromosomes. In special cells such as stem cells, germ cells and cancer cells, an enzyme called telomerase is highly active.

Telomerase is a unique ribonucleoprotein complex consisting of an RNA template (TERC) and a reverse transcriptase catalytic subunit (TERT) that works along with a protein complex called shelterins to lengthen the telomeres. Telomerase is also highly expressed in most human cancer cells. These telomerase-positive cells do not experience telomere shortening with increased cell division, making them immortal.

Depending on cell type, the Hayflick limit establishes the absolute number of cellular divisions in the range of 50-70 times. This governs the upper end of potential cell longevity. With aging, the progressive loss of telomeres continues over the years.

To put the numbers in perspective, a fetus in utero may have telomeres with around 15,000 to 20,000 base pairs or 15 to 20



kilobases. By birth this number may be reduced to 10 to 15 kilobases. Over the span of a lifetime, telomeres shorten heterogeneously at rates that vary from 100 to several hundred base pairs per year.

The vast body of telomere research has provided strong evidence associating short telomeres with a variety of disease states.<sup>2</sup> Critically short telomeres contribute to cardiovascular disease<sup>3</sup>, Type 2 diabetes<sup>4</sup>, cancer<sup>5</sup>, osteoporosis<sup>6</sup>, osteoarthritis<sup>7</sup>, pulmonary fibrosis<sup>8</sup>, major depressive disorders<sup>9</sup> and CNS diseases.<sup>10</sup> Telomere length is increasing being recognized as an independent variable in predicting disease.

A study of more than 43,000 subjects reported in the British Medical Journal concluded that telomere length is an independent risk factor for cardiovascular disease.<sup>11</sup> A large meta-analysis showed significant association between shortened telomere length and Type 2 diabetes.<sup>12</sup> Other studies are showing that the finding of short telomeres may be associated with the aggressiveness of certain cancers.<sup>13,14</sup>

## An Anti-Aging Scorecard

Telomere length provides a marker of the proliferative history of somatic cells, and as such allows for the determination of biological, as opposed to chronological age. Maintaining telomere length involves a number of coordinated activities including the enzyme telomerase and the associated effects of environmental and lifestyle factors. Accelerated telomere attrition is affected by negative health habits such as smoking<sup>15</sup>, obesity<sup>16</sup>, excessive alcohol consumption<sup>17</sup>, stress and social deprivation<sup>18</sup>, sedentary habits<sup>19</sup> and poor diet<sup>20</sup>. Research is also showing that positive health practices can impact the rate of telomere shortening<sup>21</sup>. Among these positive activities are a Mediterranean diet<sup>22</sup>, certain vitamins and supplements including Omega-3 fatty acids<sup>23</sup>, exercise<sup>24</sup>, and mindfulness.<sup>25</sup>



## Mark J. Tager, MD | THE CLINICAL VALUE OF TELOMERE TESTING

The ability to monitor telomere length, and more importantly, to assess short telomeres in individual cells can be an important tool in clinical practice. The discovery that short telomeres in the somatic cells of mice could be increased by the activation of telomerase holds promise that telomerase enhancing therapies may be able to expand the human lifespan.<sup>26,27</sup>

### An Overview of Telomere Testing

The most commonly accepted technique for measuring telomere lengths has been assessing circulating peripheral white blood cells, including both granulocytes and lymphocytes. Although different tissues age at different rates, and have their own distinct telomere lengths, overall tissue loss has been well correlated with peripheral white blood cell measurements.<sup>28</sup> This correlation can be seen, for example, in the relationship between leukocyte telomere lengths and carotid atherosclerosis in hypertensive patients.<sup>29</sup>

There are three currently available commercial technologies that measure leukocyte blood telomeres. There are pros and cons to each of the current tests on the market. (There are no salivary tests or home diagnostics that are cleared by the FDA at this time, nor does it appear that such testing is on the horizon.)

Q-PCR is based on the DNA amplification signal of single copy genes. This methodology is relatively inexpensive, easily scalable, and has been used in many of the larger epidemiological studies. A significant database exists to compare results and derive statistical validation. The test generates a two-page report plotting the average telomere length on a normative graph. One page of patient recommendations follow.

Compared to other modalities, PCR tends to be less accurate and reproducible. The methodology is not directly quantifiable and values are extrapolated from amplification cycles. The largest negative to the use of PCR is that it only provides information as an average of telomere lengths reported as telomere score and does not provide information on the length of the shortest telomeres, the measurement of which is most important clinically. While PCR results can be compared against a large database, biologic age cannot be assessed or inferred from this method.

The flow-FISH (fluorescence in situ hybridization) method uses a FACS (fluorescence activated cell sorter) to analyze telomere length in a cell population after hybridization with a fluorescence telomere probe. The methodology is more quantitative and reproducible than QPCR. The test has been employed in genetic counseling. Flow-FISH has been in use long enough to generate a good data base to compare results.

Because the test is more labor and time intensive, it is the most expensive methodology of the three. The flow-FISH assay provides accurate and reproducible measurements of mean telomere length from defined blood cell subsets of separate granulocytes and lymphocytes, together with reference values from a set of healthy individuals (currently, according to the company ~400 between a few months and 100 years of age). Similar to Q-PCR, there is no information provided on individual telomere lengths and the analysis of critically short telomeres. Results are reported as a one-

page comparison of granulocyte and lymphocyte telomere lengths compared to the 50% norm and also displayed as a graph.

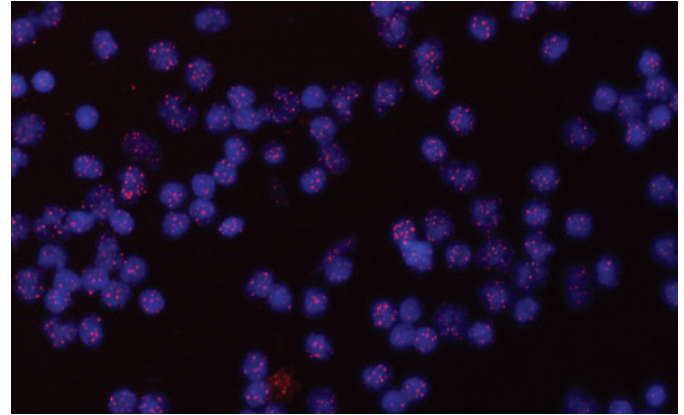


Figure 1: Photomicrograph showing leukocytes (blue dots) and telomeres (pink spots). A higher intensity of fluorescence in the red dots indicates greater telomere length and a lower percentage of short telomeres. (Source: Life Length, patient report)

Telomere Analysis Technology® (TAT®) based on HT Q-FISH is derived from quantitative fluorescence in situ hybridization augmented with digital confocal microscopy to access large populations of individual cells (Figure 1). Approximately 100,000 individual telomeres are measured in each blood sample. The technology was initially developed at the Spanish National Cancer Research.<sup>30</sup> The accuracy and reproducibility of TAT is superior to flow-FISH with coefficients of variation below 5%. The database of test results has expanded, given that this technology has become the scientific standard in Europe. TAT with confocal microscopy is the only technology that can measure individual chromosomes, assess the presence of critically short telomeres and determine biological age. In addition, test pricing approximates the cost for Q-PCR.

A detailed six-page patient report provides both median and average telomere lengths as well as detailing the numbers and percent of critically short telomeres as represented by the lowest 20th percentile (Figure 2).

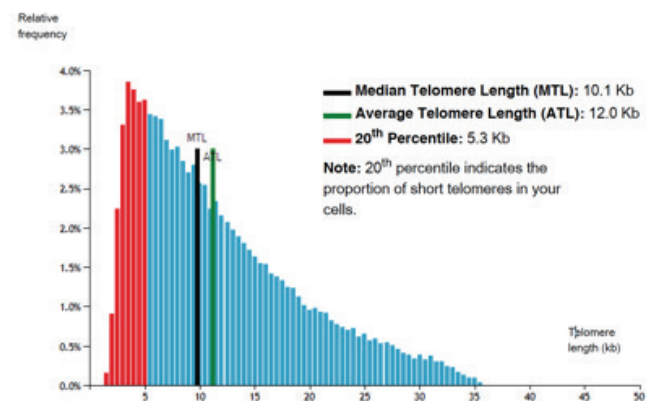
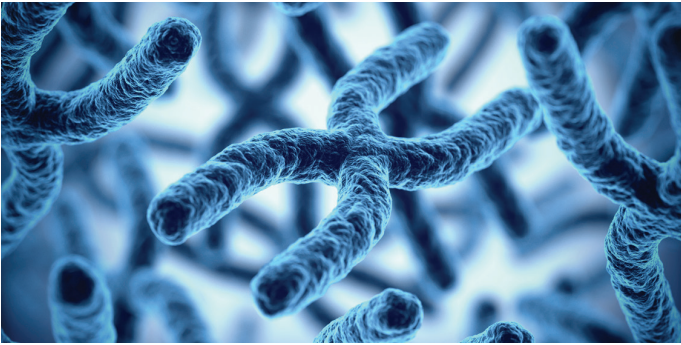


Figure 2: Histogram showing the 20% percentile of critically short telomeres (in red), Median Telomere Length (MTL) and Average Telomere Length (ATL) Source: Life Length patient report



## New Tests on the Telomere Horizon

Telomapping (US Patent No 8,084,203 B2) has recently been developed to determine the telomere lengths on chromosomes from tissue sections. Fixed tissue sections are used to determine the degree of short telomeres within specific cell types in the tissue. The special topology of the sample is maintained. This methodology has great applicability for the detection of precancerous lesions, as well as aiding in staging the aggressiveness of cancer, and providing feedback on treatment prognosis. Telomapping is time intensive and the process is not yet scaled for high throughput.

Q-TRAP stands for quantitative Telomeric Repeat Amplification Protocol and is a highly sensitive measurement of telomerase activity in biological samples. The ability to accurately measure telomerase is taking on increased importance for pharmaceutical testing of anti-cancer agents. In addition to assessing cancer activity, telomerase measurement may be able to help substantiate anti-aging effects from lifestyle and nutraceutical interventions.

Reliable telomere tests are now available commercially. Currently, there is no reimbursement for these tests, so patients must pay out of pocket. Given the cost it is important that the test provide the most clinically relevant data: the number of individual cells bearing critically short telomeres.

Regardless of the test you employ, it is important to remember that white blood cells vary with the patient's health status. Testing a patient with an acute or unstable condition may affect both the numbers of cells and their telomere length.

## Bringing Telomere Testing Into Your Practice

Increasingly telomere health is becoming an important component of personalized medicine, where it plays a role in the spectrum of diagnosis, prognosis and treatment modification. Telomere syndromes, most notably dyskeratosis congenita, are caused by abnormally short telomeres.<sup>31,32</sup> There is promising research showing that telomere length may be a diagnostic biomarker for another orphan disease, Idiopathic Pulmonary Fibrosis<sup>33</sup>, which currently is challenging to diagnose clinically. Telomere length may also be a risk factor for early onset of ovarian cancer.<sup>34</sup>

Perhaps the greatest value of telomere testing is in obtaining serial measurements by incorporating it as part of an annual health status assessment. It is like a report card, letting both the physician and the patient know how well the total intervention and program

is working. This requires two pieces of data: 1) the number and percent of critically short telomeres and, 2) the rate of telomere attrition. Annual snapshots may also serve as powerful lifestyle behavior change motivators or as tools to enhance treatment adherence.

## Summary

The ever-increasing body of telomere-based research provides deeper understanding of the critical role telomere attrition plays in the aging process. More specifically, the ability to measure critically short telomeres in individual cells provides the key determinant of cellular health and senescence. As we seek to limit cellular damage through environmental, lifestyle and supplementary modifications, we now have a method of assessing long-term progress. Assessing telomere length can also aid in the detection and prognosis of certain diseases. New tests for telomerase and tissues appear promising. As the data grow and the link between telomere length to disease and prevention becomes more established, so too will telomere testing become the standard of care for anti-aging.

Disclosure: Dr. Tager is a consultant for Life Length.

## REFERENCES

- Hayflick L, Moorhead PS (1961). The limited in vitro lifetime of human diploid cell strains. *Exp. Cell Res.* 25:585-621.
- Hemann MT, Strong MA, Hao LY, Greider CW (2001). The shortest telomere, not average telomere length, is critical for cell viability and chromosome stability. *Cell* 107:67-77.
- Nilsson PM et al. Telomeres and cardiovascular disease risk: an update 2013. *TranslRes.* 2013; 162: 371-80.
- Zhao J, Miao K, Wang H, Ding H, Wang D (2013) Association between telomere length and Type 2 diabetes mellitus: A Meta-Analysis. *PLoS ONE* 8(11):e79993. doi:10.1371/journal.pone.0079993
- Shay J. Are short telomeres predictive of cancer? *Cancer Discov*; 3(10); 1096-8.
- Valdes AM, Richards JB, Gardner JP. Telomere length in leukocytes correlates with bone mineral density and is shorter in women with osteoporosis *Osteoporos Int* (2007) 18:1203
- Zhai G et al. Reduction of leukocyte telomere length in radiographic hand osteoarthritis: a population-based study. *Ann Rheum Dis.*2006; 65: 1444-8.
- Uinghong DAI, Hourong CA. Association between telomere length and survival in patients with idiopathic pulmonary fibrosis *Respirology*(2015) 20, 947-952
- Linqvist D et al. Psychiatric disorders and leukocyte telomere length: Underlying mechanisms linking mental illness with cellular aging. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews* 55 (2015) 333-364
- Honig LS et al. Association of shorter leukocyte telomere repeat length with dementia and mortality. *Arch Neurol.*2012; 69: 1332-9.
- Haycock PC et al. Leukocyte telomere length and risk of cardiovascular disease: systematic review and meta-analysis. *BMJ.*2014; 349: g4227. doi: 10.1136/bmj.g4227.
- Willert P et al. Leukocyte telomere length and risk of type 2 diabetes mellitus: new prospective cohort study and literature-based meta-analysis. *PLoSOne.* 2014 Nov 12;9(11):e112483.
- Martinez-Delgado B et al. Genetic anticipation is associated with telomere shortening in hereditary breast cancer. *PLoSGenet.*2011 Jul; 7(7): e1002182.
- Duggan C et al. Change in peripheral blood leukocyte telomere length and mortality in breast cancer survivors. *J NatlCancer Inst.*2014 Apr; 106(4): dju035
- Morà M et al. Telomere shortening in smokers with and without COPD. *EurRespirJ.*2006; 27: 525-8.
- Lee M et al. Inverse association between adiposity and telomere length: The FelsLongitudinal Study. *Am J Hum Biol.* 2011; 23: 100-106.
- Pavanello S et al. Shortened telomeres in individuals with abuse in alcohol consumption. *IntJ Cancer.*2011; 129: 983-92
- Drury SS et al. Telomere length and early severe social deprivation: linking early adversity and cellular aging. *MolPsychiatry.*2012; 17: 719-27.
- Valdes AM et al. Leukocyte telomere length is associated with cognitive performance in healthy women. *NeurobiolAging.*2010; 31: 986-92.
- Paul L. Diet, nutrition and telomere length. *J NutrBiochem.* 2011; 22: 895-901.
- de Jesus, BB, and Blasco, MA (2011) Aging by telomere loss can be reversed. *Cell Stem Cell* 8:3-4.
- DeVivo I, et al. Mediterranean diet and telomere length in Nurses' Health Study: population based cohort study *BMJ* 2014; 349
- Glaser JK, Epel ES, et al. Omega-3 Fatty Acids, oxidative stress and leukocyte telomere length: a randomized controlled trial. *Brain Behav Immun.* 2013 Feb; 28: 16-24
- Puterman E, Lin J, Blackburn E, O'Donovan A, Adler N, et al. (2010) The Power of Exercise: Buffering the Effect of Chronic Stress on Telomere Length. *PLoS ONE* 5(5): e10837. doi:10.1371/journal.pone.0019019
- Epel E, et. Al. Can meditation slow rate of cellular aging? Cognitive stress, mindfulness, and telomeres. *Ann N Y Acad Sci.* 2009 Aug; 1172: 34-53.
- Jaskieloff M, Muller FL, et al (2011). Telomerase reactivation reverses tissue degeneration in aged telomerase-deficient mice. *Nature* 469:102-106.
- de Jesus BB, Schneeberger K, Vera E, Tejera A, Harley CB and Blasco, MA (2011) The telomerase activator TA-65 elongates telomere and increases health span of adult/old mice without increasing cancer risk. *Aging Cell:* 4:604-621.
- Danieli L, et al. Telomeres shorten at equivalent rates in somatic tissues of adults. *Nat. Commun.* 4, 1597 (2013).
- Benetos A, et al. Short telomeres are associated with atherosclerosis in hypertensive subjects. *Hypertension.* 2004;43:182-185
- Canela A, Vera E, Klatt P and Blasco, MA (2007). High-throughput telomere length quantification by FISH and its application to human population studies. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 104(13):5300-5305
- Armanios, M and Blackburn, E (2012). The telomere syndromes. *Nature Reviews Genetics* 13: 693-704
- Mitchell JR, Wood E and Collins K. (1999) A telomerase component is defective in the human disease dyskeratosis congenita. *Nature* 402:551-555
- Tsakiri KD, Cronkhite, JT, Kuan PJ, Xing C, Raghu G, Weissler JC, Rosenblatt RL, Shay JW and Garcia CK. 2007 Adult-onset pulmonary fibrosis caused by mutations in telomerase. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 104:7552-7557.
- Delgado BM et al., Shorter telomere length is associated with increased ovarian cancer risk in both familial and sporadic cases *J Med Genet.* 2012;49(5):341-344.





- Her insan DNA düzeyinde eşsizdir. Anti-aging tedavi de DNA düzeyinde kişiye özel olmalıdır.
- Bireylerin genetik olarak yaşlanma eğilimlerini belirleyen testtir.

- CİLT**
- 1 Sıklık + Esneklik Kabiliyeti
  - 2 UV Dayanıklılığı + Pigmentasyon
- TÜM VÜCUT**
- 3 Glikasyon Direnci (A.G.E.)
  - 4 Serbest Radikal Direnci
  - 5 Hassasiyet + İnflamasyona Yatkınlık

- Kritik düzeyde kısalmış telomerlerin boyunu ve miktarını ölçen genetik testtir.
- Test biyolojik yaş tespiti için kullanılır. Yıllık ölçümler yaparak yaşlanma hızı belirlenip, yönetilebilir.

# TA65®

www.tasciences.com



## TA-65 MD® 250 Ünite, 90 kapsül

- Astragalus bitkisinden elde edilen özel bir molekül ile formüle edilmiş besin desteğidir.
- Yemeklerden 2-3 saat sonra günde 1 kapsül alınması önerilir.
- Uzun süreli kullanımı güvenli olup, düzenli alınması önerilir.



## TA-65 for Skin 30 ml - 118 ml

- Anti-aging amaçlı cilt bakım kremidir.
- Patentli TA-65® etken maddesi içerir.
- Temiz cilde günde 2 kez uygulanır.
- Tüm yaş ve cilt tiplerine uygundur.
- Paraben içermez.
- Airless tüp içinde kullanıma sunulur.
- Dermatolojik olarak test edilmiştir.

Satın almak için;