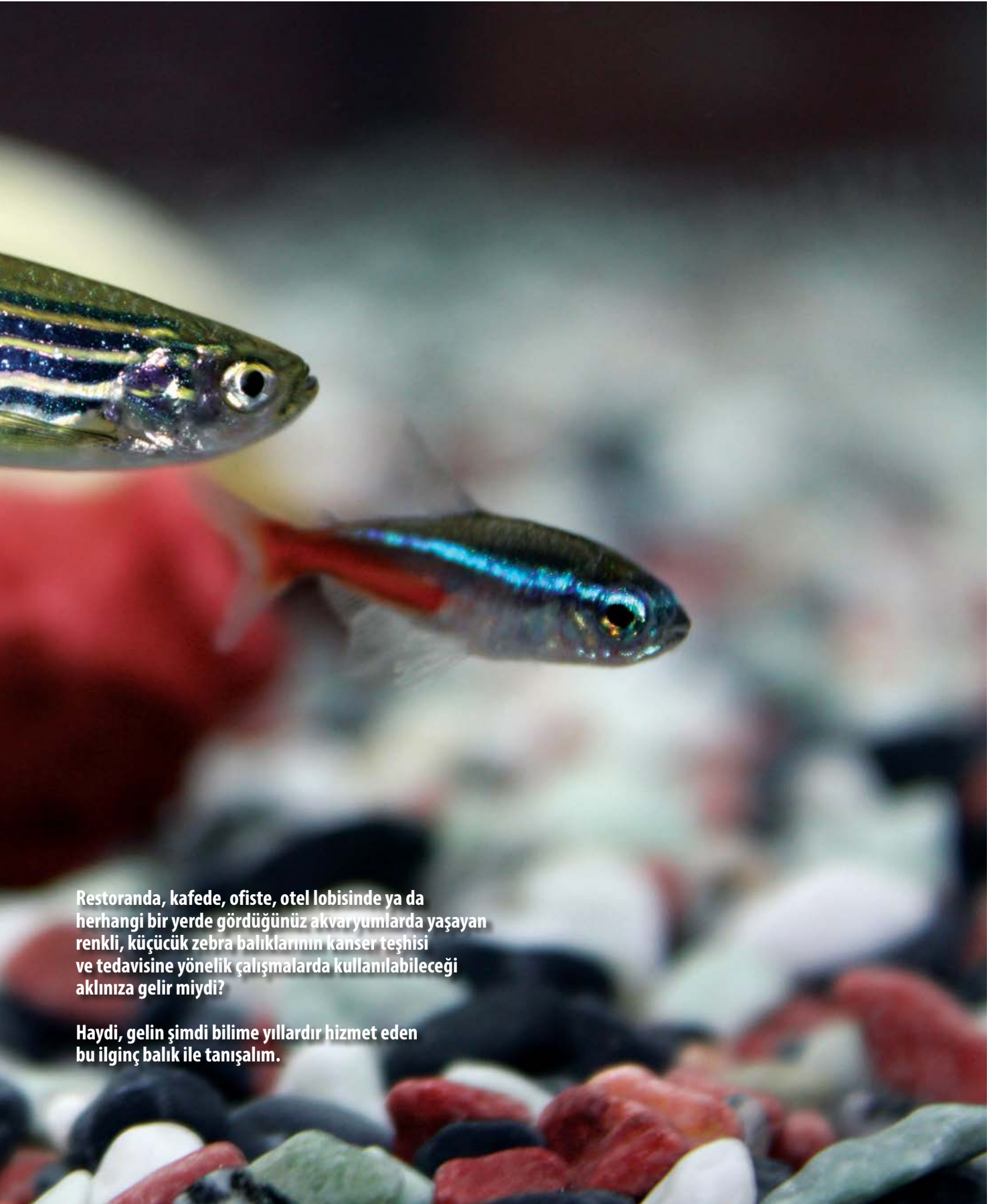


Laboratuvarların
Yıldızı
Zebra Balıkları



Restoranda, kafede, ofiste, otel lobisinde ya da herhangi bir yerde gördüğünüz akvaryumlarda yaşayan renkli, küçük zebra balıklarının kanser teşhisi ve tedavisine yönelik çalışmalarda kullanılabileceği aklınıza gelir miydi?

Haydi, gelin şimdi bilime yıllardır hizmet eden bu ilginç balık ile tanışalım.

Zebra balığı (*Danio rerio*) sazangiller ailesinde yer alan, Asya kökenli, yumurtlayarak çoğalan, tropikal bir tatlı su balığı. İnsanlar için besin olarak bir değeri olmasa da, süs balığı olarak vazgeçilmezler arasında. Öyle ki altın rengi, pembe ve sarı olanlarının yanı sıra karanlıkta floresan ışık verecek şekilde genetiği değiştirilmiş olanları da evcil hayvan mağazalarındaki yerini aldı.

Hepi topu 4-6 cm boyunda olsalar da, bilime sundukları katkı düşünüldüğünde, onlara laboratuvarların minik devleri desek hiç de abartmış olmayız. Özellikle son 20 yıl içinde giderek artan sayıda çalışmayla karşımıza çıkan zebra balıkları, bazı özellikleriyle heyecan verici bir model organizma haline geldi.

Peki, zebra balıklarını Güneydoğu Asya'nın nehir ve akarsularından çıkarıp üniversitelerin ve araştırma enstitülerinin laboratuvarlarına sokan sebep nedir? Nasıl oluyor da bu balıklar kanser hücrelerinin ne kadar sürede, nereye yayıldığını ya da uygulanan ilacın etkilerini canlı canlı gözlemlemeyi sağlıyor?

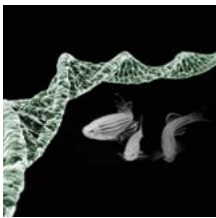
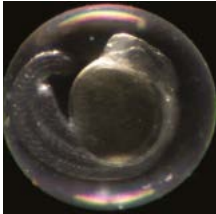
Cevabı aslında çok açık: Şeffaflık.

Embriyonik gelişimi hayli hızlı olan zebra balığının embriyoları ve larvaları saydam yani şeffaf. Bu da onları bulunmaz birer "canlı laboratuvar" haline getiriyor. Zebra balıkları işte bu şeffaf embriyo ve larvalar sayesinde, ilk olarak organogenez olarak bilinen ve embriyonik gelişim aşamasında dokuların bir araya gelerek organları oluşturma sürecini incele-

yen bilim insanlarının dikkatini çekmiş. Zebra balıkları şu an florofor (mikroskop altında renkli ışın veren) boyalı kanser hücrelerinin metastatik özelliklerini, yani bulundukları dokudan başka dokulara yayılabilme eğilimlerinin canlı incelenmesini mümkün kılıyor. Daha da iyisi zebra balıkları, kanseri tedavi edeceği düşünülen ilaçların etkinliğinin *in vivo*, yani yaşayan sistem üzerinde gözlenebilmesine ve çok daha hızlı bir şekilde, hedefe yönelik ilaç geliştirilmesine olanak sağlıyor. Şeffaf embriyoların görece büyük ve dirençli olmasının yanı sıra anneden bağımsız olarak gelişmesi de bu canlıları laboratuvarların değerli bir üyesi haline getiriyor.

Önemli bir diğer özellikleri ise, gelişim aşamaları. İlk 24 saatte çok hızlı olan embriyonik gelişimde embriyo 24. saatten itibaren serbest yüzen larva formuna geçiyor ve yaklaşık 90 saatte yetişkin bir birey haline geliyor. Ergenliğe ulaşan bir birey ise, haftada 200-300 yumurta üretebiliyor. Başka omurgalı canlılar ile kıyaslandığında hayli kısa olan bu süreç, çok fazla sayıda yeni bireyin hızlı bir şekilde oluşturulmasına imkân sağlıyor. Bu da, deneylerden kısa sürede sonuç elde edilmesine ve uygulanan tedavinin kuşaklar üzerindeki etkisinin birkaç ay gibi kısa bir sürede gözlemlenebilmesine olanak tanıyor.

Peki, hastalıkların tedavisine yönelik bilgi elde edebilmek amacıyla deney hayvanı olarak kullanılan bir canlıdan alınan sonuçların güvenilir olabilmesi için tüm bu biyolojik özellikler yeterli mi?



Sağlık alanında çalışan ve hastalıklara çare bulmayı amaçlayan bir laboratuvar için sadece bunlar yeterli değil. İncelediğiniz organizmanın genetik yapısı ve insan ile benzer genlerinin olup olmadığı da önemli noktalardan biri.



Zebra balıklarının genomlarına ilişkin kapsamlı bilgilerin geçmişi ise sadece iki yıllık. 25 çift kromozoma sahip olan zebra balıklarının genom dizilemesi, 2013 yılında tamamlandı. Bu dizilemenin sonunda ortaya çıkan ilginç sonuçlardan biri proteine çevrilen genlerinin sayısı oldu. Genomlarındaki 26.206 gen ile şu ana kadar omurgalıları arasındaki en fazla kodlanan proteine sahip canlı grubunu oluşturdukları ortaya çıktı. Bununla birlikte, insan genleri ile zebra balıklarının genleri kıyaslandığında, yaklaşık olarak %70 oranla bir benzerlik bulunduğu ve insanda hastalıkla ilişkilendirilmiş 3176 genden 2601'inin yani yaklaşık %82'sinin, en az bir tane ortoloğunun (farklı organizmalardaki aynı kökenden gelen ve dolayısıyla benzer yapısal ve işlevsel özelliğe sahip genler) zebra balığında bulunduğu tespit edildi. Bu yüksek benzerlik zebra balıklarının, sağlık alanında özellikle de kanser çalışmalarında model organizma olarak kullanımını yaygınlaştırdı. Hatta yeni ilaçların geliştirilmesinde süreci hızlandıran bir model organizma olarak kullanılmaya başlandılar. Örneğin küçük molekül inhibitörleri olarak adlandırılan engelleyici özelliğe sahip binlerce molekülün hızlı bir şekilde kanserli hücreler üzerinde taranmasına olanak sağladılar. Böylelikle zebra balığına enjekte edilen insan kanser hücreleri üzerine etki edebilecek yeni ilaçların geliştirilme süreci hızlandı. Oluşturulan özel deney düzenekleriyle, tek seferde çok sayıda balığa farklı ilaçların uygulanabilmesi ve etkilerinin gözlemlenebilmesi sağlandı. Bu sayede de pek çok kimyasalın ilaç hedefi olarak kullanılmasına ve yeni ilaçların geliştirilmesine yönelik deneyler hız kazandı. Zebra balıkları üzerinden geliştirilen ve şu an klinik deney aşamasına geçen ilk ilaç ise deri kanserine yol açan hücreler üzerinde etkinliği gösterilen leflunomide. Bu ilacı piyasada görmemiz an meselesi.

Zebra balıkları sadece kanser alanında değil diyabetin, kasların gelişmemesini de içeren çeşitli kas hastalıklarının, sinir dokusunun bozulması ile ilgili (nörodejeneratif) hastalıkların, nakiller için hayati önem taşıyan bağışıklık sistemi yanıtlarının ve hatta bakteriyel ve mantar kökenli enfeksiyonların araştırılmasında da kullanılan bir model organizma haline aldı.

Laboratuvar çalışmalarında bu kadar çok tercih edilmesinin elbette bir de ekonomik yönü var. Kemirgenler üzerinde gerçekleştirilecek çalışmaların yüksek maliyetleri ile kıyaslandığında çok daha ekonomik bir model oldukları aşikâr. Bununla birlikte, deneylerde kullanılmalarının amacı, zebra balıklarını daha yüksek maliyete sahip olan fare ve sıçan gibi kemirgenlerin yerine koymak değil. Sonuçta hayvanlar âlemi ele alındığında, birisi balık diğeri ise memeli grubunda yer alıyor. Dolayısıyla kemirgenlerden elde edilecek sonuçların, insandan elde edilecek sonuçlara çok daha yakın olmasını beklemek şartırtıcı olmaz. Zebra balıklarını kullanılmaktaki temel amaç, uygulanacak tedavi edici ajanların yani ilaç etkinliği gösterebilecek kimyasalların, kemirgenlerde uygulanmadan önce test edilmesi. Böylece hastalığa yönelik daha belirgin tedavi edici özelliği olan kimyasallar önceden belirlenip kemirgenler üzerinde denenebilecek. Bu da tedavi edici özelliği olmayan kimyasalların elenmesini sağlayarak çok daha fazla sayıda canlının deneylerde telef edilmesinin önüne geçecek. Bu sebeple de birçok bilim insanı, ilgilendikleri genetik ya da enfeksiyöz hastalıkların altında yatan nedenleri araştırmak için zebra balıklarına yöneliyor.

Gelecekte zebra balıklarının kişiye özel tedavinin bir parçası olarak kullanılmaya başlanması hiç de şartırtıcı olmaz. Bir bireye uygulanacak tedavi öncesinde, o bireyden alınan hastalık etkeninin zebra balığına aktarılarak, hangi ilaca en etkin şekilde cevap vereceği birkaç gün içinde anlaşılabilir ve böylece çok daha kısa sürede etkin bir tedavi gerçekleştirilebilir.

Asya'nın tatlı su kaynaklarından çıkıp laboratuvarların model organizmaları arasına giren zebra balıklarının, bilimin yükselen yıldızları arasına girdiğini rahatlıkla söyleyebiliriz.

Kaynaklar

- <http://zfinfo.org/>
- <https://science.nichd.nih.gov/confluence/display/zcore/Home+-+Welcome+to+the+NICHD+Zebrafish+Core>
- Rubinstein, A. L., "Zebrafish: from disease modeling to drug discovery", *Current Opinion in Drug Discovery & Development*, Cilt 6, Sayı 2, s. 218-223, 2003.
- Lieschke, G. J., Currie, P. D., "Animal models of human disease: zebrafish swim into view", *Nature Reviews Genetics*, Cilt 8, sayı 5, s. 353-367, 2007.
- Dooley, K., Zon, L., "Zebrafish: A model for the study of human disease", *Current Opinion in Drug Discovery & Development*, Cilt 10, Sayı 3, s. 252-256, 2000.
- Liu, S., Leach, S. D., "Zebrafish models for cancer", *Annual Review of Pathology Mechanisms of Disease*, Cilt 6, s. 71-93, 2011.