

Patient Care 2000;27(3):21-26

Met toestemming overgenomen uit Patient Care. Overname door bezoekers van deze site en andere derden is niet toegestaan.

Klinische genetica (1): enkele historische highlights

H. de Nijs Bik, Kinderarts (senior) Den Haag

Dr. C.T.R.M. Schrandt-Stumpel, Klinisch geneticus/kinderarts Stichting Klinische Genetica
Zuid-Oost Nederland, Maastricht

Redactionele coördinatie:

K. Wils

genetica (genetics) – klinische genetica (genetics, medical) – erfelijkheidsadviesing (genetic counseling)

Dit artikel is het eerste in een serie waarin een aantal aspecten van de klinische genetica in het algemeen en een aantal aandoeningen in het bijzonder behandeld zullen worden. In dit deel doorlopen we de hoogtepunten van de geschiedenis van de genetica.

Voor we – in volgende artikelen – dieper ingaan op de huidige stand van zaken in de klinische genetica en de recente ontwikkelingen, willen we graag stilstaan bij een aantal highlights uit de geschiedenis. We hopen zo wat inzicht te geven in de oorsprong van bepaalde denkwijzen en termen, die nu misschien overbekend lijken, maar in feite pas van recente oorsprong zijn en ontdekt werden in een wereld zonder telecommunicatie of computers.

Impact van de genetica

De klinische genetica ontwikkelt zich razendsnel. Bij steeds meer aandoeningen worden genetische factoren ontdekt of aangenomen; elk medisch specialisme krijgt met genetica te maken.

Voor de huisarts blijven aangeboren en/of erfelijke aandoeningen zeldzame gebeurtenissen. Alleen de meer frequente beelden, zoals spina bifida, het Downsyndroom, neurofibromatose type I (ziekte van Von Recklinghausen) en cystic fibrosis, worden gezien in de huisartspraktijk. Toch ontsnapt ook de huisarts niet aan de genetica. Hij vervult een rol als ‘poortwachter van Mendel’: hij mag op allerlei terreinen vragen over genetica verwachten.

Aanvankelijk hield de klinische genetica zich vooral bezig met erfelijkheidsvragen naar aanleiding van aangeboren afwijkingen en/of een ontwikkelingsstoornis. Nu is de erfelijkheid van aandoeningen die zich op volwassen leeftijd presenteren een belangrijk aandachtsgebied geworden. Vooral vragen over de erfelijkheid van aandoeningen als borst-, ovarium- en darmkanker worden vaak gesteld.

Relatief nieuw en relevant voor de huisarts is het concept van ‘community genetics’. Hierbij gaat de cliënt met zijn erfelijkheidsvragen niet naar de dokter, maar gaat de professional naar de bevolking. Een voorbeeld van community genetics is de preconceptiezorg, een gebied waar de huisarts een belangrijke taak kan hebben.

‘La vie a une histoire écrite par l’évolution et conservée par hérédité’, Jules Carles, 1945

Jonge discipline

De genetica of erfelijkheidsleer is één van de jongste takken aan de 'biologieboom', de klinische genetica één van de jongste specialismen aan 'de geneeskundeboom'. De formele genetica is de klassieke leer over de overdracht van de genen en de daaraan verbonden kenmerken (= kenmerken) aan de volgende generatie: genotype en fenotype.

In Nederland is de klinische genetica een medisch specialisme dat sinds 1987 door de Medische Specialiteiten Registratie Commissie erkend is. Daarnaast onderscheidt men de cytogenetica (de leer der chromosomen), de biochemische genetica (de leer der metabole processen) en de moleculaire genetica (de leer betreffende de DNA-processen). Omdat de diverse technieken anno 2000 niet meer goed afgrensbaar zijn, worden chromosoomonderzoek en DNA-onderzoek samen ook wel genomanalyse genoemd.

Voorwetenschappelijke opvattingen

Genetische c.q. aangeboren afwijkingen zijn bekend sinds de prille geschiedenis van het mensdom. Voorbeelden zijn te vinden in de musea met archeologische vondsten (zie afbeelding 1), op oude schilderijen en in geschriften. De Babyloniërs beschreven al in 2800 v. Chr. familiair voorkomende congenitale misvormingen bij mensen. De meeste afwijkingen werden door zonden en profetieën verklaard. Babyloniërs en oude Egyptenaren veredelden al dieren en planten (dadels) ter bevordering van de agricuItuur.



Afbeelding 1 - Beeld van een dubbelhoofdige godin (6500 voor Christus), gevonden in Turkije.

Volgens een wet van de joodse Talmud, van commentaar voorzien in de Tosafot, was het derde jongetje van een moeder die twee zonen had gebaard die dodelijk verbloedden na circumcisie, vrijgesteld van deze rituele handeling. Het zal niet moeilijk zijn om te bedenken dat hier sprake moet zijn geweest van hemofilie.

Over het ontstaan van de mens werd door de eeuwen heen verschillend gedacht. Pythagoras (6de eeuw voor Christus), mathematicus en filosoof, meende dat nieuw leven ontstaat door vermenging van mannelijke en vrouwelijke vloeistoffen uit beider lichamen. Hippocrates (460-375 voor Christus), de 'vader' van de wetenschappelijk gefundeerde geneeskunde en schrijver van de artseneed, meende dat het semen door het hele lichaam werd aangemaakt; lichaamskenmerken en afwijkingen werden in zijn visie overgedragen door transmissie van gezonde of zieke elementen.

Aristoteles (384-322 voor Christus), een 'post-Hippocratische' geleerde, dacht dat semen een gezuiverd element van bloed was (deze opvatting is nog terug te vinden in het woord 'bloedverwantschap'). De vrouw was vooral het 'bed' waarin het zaad kon groeien. Plato wees op het belang van een goede partnerkeuze.

Ovisten en spermatisten

Er bleef nog een lange periode te gaan, tot ver na de Middeleeuwen, voordat duidelijk werd hoe de conceptie werkelijk plaatsvindt. Tot aan de periode van Mendel en Darwin (midden 19de eeuw) werden steeds nog opmerkelijke verhalen gehoord, bijvoorbeeld dat het geslacht van een kind wordt bepaald door de dominantie tijdens de cohabitatie of dat elke zaadcel een compleet mensje bevatte. De 'gevulde' zaadcel hoefde dan 'alleen maar' in utero te groeien. Antoni van Leeuwenhoek (1632-1723) (zie verder) meende dit mensje onder zijn microscoop te kunnen zien!

In het midden van de 17de eeuw werd door de Nederlander Reinier de Graaf (1641-1673), verloskundig arts en anatoom (bekend van de Graafse follikels), voor het eerst het idee geopperd dat de foetus uit de versmelting van sperma en een ovum ontstaat. Hierop ontspoon zich een heftige discussie rond de vraag welke geslachtscel de hereditaire factoren inbracht: de ovisten versus de spermatisten. Vrouwen deden in deze discussie overigens in het geheel niet mee.

Het duurde nog bijna 200 jaar voordat Oscar Hertwig de versmelting van eicel en zaadcel kon demonstreren. Mede dankzij de experimenten van Antoni van Leeuwenhoek, de uitvinder van een 'veredelde' microscoop (met één lens kon hij zelfs een vergroting bereiken van wel 300 maal) kwam de celtheorie op gang. Het is echter vooral de Duitse patholoog-anatoom Rudolph Virchow (1821-1902)

geweest, die de cel als kleinste bouwsteen van het leven ('biophoor'), maar ook als zetel van ziekten en stoornissen van normale structuren en functies ('pathophoor') herkende.

Begin van de moderne genetica

In 1814 publiceerde de Britse arts Joseph Adams een opmerkelijk boek: 'A Treatise on the Supposed Hereditary Property of Disease', waarin hij een basis zocht voor de erfelijkheidsadvisering. Hij onderscheidde 'congenitale familiale' (recessieve) en 'erfelijke' (dominante) kenmerken en vermoedde ook een rol van uitwendige factoren die invloed hadden op de ontwikkeling van de vrucht. Hij zag vaker familiale ziekten bij ouders die een familierelatie hadden. Ook onderkende hij het optreden van nieuwe mutaties en zag hij een verminderde reproductie bij mensen met erfelijke aandoeningen. De Duitse arts C.F. Nasse beschreef in 1820 op correcte wijze de X-gebonden overerving van hemofilie. Overigens werden in de 19de eeuw veel feiten en niet-correcte concepten volop met elkaar vermengd. De menselijke genetica als wetenschap kreeg een daadwerkelijke start met het werk van Galton (de biometrie) en Mendel (het 'mendelisme').

Hun tijdgenoot Charles Darwin (1809-1882) heeft zich onder meer met het mechanisme van de evolutie beziggehouden, getuige zijn boek 'Origin of Species'. Darwin was een volle neef van Francis Galton en beide mannen waren kleinzonen van Erasmus Darwin; voor sommigen een levend bewijs voor de erfelijkheid van genialiteit. Darwin hield zich weliswaar niet direct met erfelijkheid bezig, maar hij zag wel dat natuurlijke selectie voor een groot deel op erfelijke variatie berust (zie kadertekst).

Galton en Mendel: vaders van de genetica

Francis Galton (1822-1911) (afbeelding 2), publiceerde ten minste twee belangrijke werken: 'Hereditary Talent and Character' (1865) en 'Hereditary Genius' (1869). De term 'eugenetica' komt van hem (1883). Galtons eigen definitie van eugenetica was: "De studie van de oorzaken, welke de eigenschappen der toekomstige geslachten verbeteren of doen achteruitgaan, zowel op lichamelijk als op geestelijk gebied". Het utopische idee van Galton om de kwaliteit van het menselijk ras te verbeteren is ernstig misbruikt, onder andere in nazi-Duitsland.



Afbeelding 2 - Francis Galton (1822-1911).

Galton onderscheidde familiale factoren en omgevingsfactoren: het 'nature versus nurture'-principe. Het nut van het tweelingenonderzoek, vooral van de identieke tweelingen bij het vergelijkend onderzoek over de invloed van erfelijkheids- en milieufactoren, was hier een belangrijk voorbeeld van. Het was een tijd waarin nog geen fokexperimenten met dieren bestonden en direct bewijs van erfelijke factoren nog niet voorhanden was. Galton verzamelde biografieën van eminente mannen en zag dat de personen die hierin beschreven werden, vaker familie van elkaar waren dan op grond van toeval verwacht kon worden. De verspreiding van zijn denkbeelden is mede het werk geweest van de Eugenics Education Society in Londen, die het blad *Eugenics Review* uitgaf. Een statistische bewerking van gegevens gaf een verdere wetenschappelijke onderbouwing aan zijn observaties. Samen met zijn student K. Pearson was hij de grondlegger van de biometrische genetica.

Gregor Johann Mendel (1822-1884), een augustijner monnik, deed meer dan tienduizend kruisingsexperimenten met erwten (*Pisum sativum*). Hij kwam tot een aantal wetmatigheden, die we nu als de wetten van Mendel kennen. Helaas heeft Mendel de erkenning van zijn werk niet meegemaakt. Pas na zijn dood werden zijn wetten herontdekt. In het tweede artikel uit deze reeks gaan we uitgebreid in op de figuur van Mendel en de door hem ontdekte wetten.

Chromosomen

Walther Flemming (1843-1905), professor in de anatomie in Kiel, was de ontdekker van de chromosomen; de term 'chromosomen' werd geïntroduceerd door Waldeyer in 1888. In 1923 publiceerde Painter het chromosoomonderzoek verricht in een testisbiopt dat afgenomen was bij een gevangene! De kwaliteit was naar onze huidige normen erg slecht en Painter meende 48 chromosomen te zien.

De vaststelling dat de mens 46 chromosomen heeft, werd in 1956 door Tjio en Levan gepubliceerd. In 1949 ontdekte M. Barr bij vrouwen het sekschromatine, dat in de cel zichtbaar is als uiting van een geïnactiveerd X-chromosoom. De hypothese van Mary Lyon dateert van 1961: lyonisatie betekent dat in iedere cel met twee X-chromosomen slechts één X-chromosoom genetisch actief is en het andere X-chromosoom inactief. Het inactieve X-chromosoom blijft meedoen aan het proces van replicatie. Tijdens de interfase (de fase tussen de celdelingen in) is het inactieve X-chromosoom zichtbaar als het lichaampje van Barr. Dit gegeven werd (in wangslimvliesschraapsel) vroeger gebruikt om te controleren of vrouwelijke atleten wel echt 46,XX-vrouwen waren.

Afwijkingen in kaart gebracht

Langdon Down beschreef in 1866 het syndroom dat in 1959 door Lejeune als trisomie 21 werd herkend. De herkenning van vele chromosoomafwijkingen volgde. Kleinere defecten konden worden ontdekt door de verbeterde banderingstechnieken (Yunis 1975), FISH (fluorescente in situ hybridisatie) en andere technieken.

In 1902 beschreef Sir Archibald Garrod als eerste een biochemische genetische ziekte, alkaptonurie. Hij introduceerde het concept van inborn errors of metabolism. Hij zag de aandoening bij jongens en meisjes binnen een gezin en noemde de aandoening waarschijnlijk mendeliaans-recessief. In 1958 werd het enzymdefect beschreven, het gen werd gelokaliseerd in 1993 en geïdentificeerd in 1998! Na 1945 werden chromatografische laboratoriumtechnieken ontwikkeld en kon steeds meer onderzocht worden. Vele metabole aandoeningen werden inmiddels ontdekt en nader gekarakteriseerd.

Met het ontrafelen van de DNA-structuur door James D. Watson en Francis H. C. Crick in 1953, kreeg de moleculaire genetica een grote impuls (zie kadertekst). Zij kregen voor hun werk de Nobelprijs.

De ontdekkingen volgden elkaar in hoog tempo op. In de jaren zeventig werd de recombinant DNA-technologie geïntroduceerd. In de jaren tachtig werd Duchenne-spierdystrofie gelokaliseerd op het X-chromosoom en de ziekte van Huntington op chromosoom nummer 4. De eerste genen werden gekloneerd en prenatale diagnostiek voor een groeiend aantal aandoeningen werd mogelijk. In de jaren negentig werden de zogenaamde groeiende genen (expanderende trinucleotide repeats) als oorzaak van het fragiele X-syndroom, de ziekte van Huntington, myotone dystrofie en andere aandoeningen, ontdekt. Het sequensen van het hele menselijke genoom (HUGO ofwel de Human Genome Organisation) zal in het begin van dit nieuwe millennium voltooid zijn. In 1999 werd de opbouw van chromosoom 22 volledig bekend.

Erfelijkheidsadvisering

In 1910 begon Charles Davenport in Amerika met het geven van erfelijkheidsadvisering, een term die in 1947 door Sheldon Reed werd voorgesteld; in Amerika en Engeland waren toen al de eerste klinieken geopend. De definitie van erfelijkheidsadvisering, die in 1975 door de American Society of Human Genetics werd geformuleerd, wordt nog algemeen gehanteerd: "Erfelijkheidsadvisering is een communicatieproces betreffende mogelijke problemen die voortkomen uit het voorkomen of uit de kans op het voorkomen van een erfelijke aandoening in een familie."

Erfelijkheidsadvisering gaat uit van een zekere diagnose en omvat onder meer kansberekening op grond van alle gegevens, het bespreken van de handelingsopties in geval van een verhoogd risico, en het begeleiden van een zo optimaal mogelijke keuze hierin. De (geleide) autonomie van de cliënt is hierin belangrijk. In een volgend artikel gaan we verder op dit onderwerp in.

In de jaren zestig en zeventig werden – in nauwe samenwerking met de academische ziekenhuizen en medische faculteiten – de Klinisch Genetische Centra opgericht. In Nederland kreeg de klinische genetica aanvankelijk vooral vorm vanuit de kindergeneeskunde. Een specifiek expertiseterrein van de klinisch geneticus is de dysmorfologie en de syndroomdiagnostiek. De term dysmorfologie werd in de jaren zestig geïntroduceerd door David Smith (1926-1981). Gaandeweg echter breidde het klinisch-genetisch terrein zich uit tot andere specialismen en hebben de erfelijkheidsvragen lang niet meer alleen te maken met vragen over gezinsplanning. Een belangrijke vraag nu is het risico om op volwassen leeftijd zelf een genetische aandoening te krijgen (presymptomatisch dan wel predispositieonderzoek).

Prenatale diagnostiek is mogelijk sinds het midden van de jaren zestig. In 1966 beschreven Steel en Breg de chromosoomanalyse na kweken van vruchtwatercellen. In de jaren zeventig werd een verhoogd AFP (alfa-foeto-proteïne)-gehalte in het vruchtwater gecorreleerd met het bestaan van een spina bifida bij de baby. In 1975 rapporteerden Chinese onderzoekers de vlokcentest ter bepaling van het foetale geslacht en in 1978 beschreven Rodeck en Campbell de eerste navelstrengpuncties. Ook prenatale diagnostiek komt in een later artikel uitgebreider aan bod.

Pre-implantatie genetische diagnostiek (PGD), een reageerbuisbevruchting gevolgd door een genetische test in 1 of 2 cellen van het pre-embryo, wordt sinds de jaren negentig toegepast onder strikte condities en voor een beperkte groep patiënten. In Nederland wordt dit onderzoek alleen in Maastricht gedaan. Meer informatie over PGD volgt later in deze serie artikelen.

Epiloog

De afgelopen 150 jaar, en vooral de laatste decennia, heeft de kennis over genetica een enorme vlucht genomen en zijn de inzichten over het ontstaan van erfelijke en/of aangeboren aandoeningen spectaculair gegroeid. De hoeveelheid nieuwe informatie is niet meer bij te houden, ondanks alle mogelijke persoonlijke netwerken, congressen, tijdschriften, ouder- en patiëntenverenigingen, computerbestanden en het internet. Wel is het makkelijker geworden om gerichte informatie te verkrijgen, zowel voor patiënten als voor professionals. Dat het begrip en interpretatie van de informatie soms lastig is, zal iedere huisarts inmiddels wel ervaren hebben: “Dokter, kunt u me de internetinformatie uitleggen?”

Toch blijft er nog heel veel te bestuderen en te onderzoeken. Bij ten minste 30% van de mensen met een syndroom van multiple congenitale afwijkingen en een mentale retardatie (MCA/MR) kan in ervaren handen nog geen etiologische diagnose gesteld worden. Een andere uitdaging vormen de vele aandoeningen op volwassen leeftijd waarvan de genetische factoren nog ontrafeld moeten worden. Ontwikkelingen in de farmacogenetica zullen ons leren welke menselijke profielen het beste bij welke medicamenten passen. Zo zijn er vele ontwikkelingen gaande. Het einde is nog lang niet in zicht.



Afbeelding 3 - Charles Darwin, British museum, London (1809-1882)



Afbeelding 4 - Watson en Crick (links) in 1953 bij een model van een DNA-molecuul.

Grondleggers van de genetica: enkele sites

Charles Darwin Research Station (Galapagos) www.darwinfoundation.org

Charles Darwin - Zoology of the Voyage of the Beagle-Birds
<http://www.library.ucla.edu/libraries/biomed/his/darwin/darintro.htm>

Francis Galton en eugenetica
<http://www.cimm.jcu.edu.au/hist/stats/galton/index.htm>

Interview met Francis Crick
<http://www.accessexcellence.org/AE/AEC/CC/crick.html>

Charles Darwin: 'survival of the fittest'

Charles Darwin (1809-1882) (afbeelding 3) was een Schots arts en alumnus van Cambridge (theologie). Hij is de bekendste 'amateur' natuuronderzoeker, die zich met het mechanisme van de evolutie heeft bezig gehouden. Met het schip de Beagle maakte hij een ontdekkingsreis naar Zuid-Amerika. Tijdens de reis observeerde Darwin de levende natuur.

Op de Galapagos, een eilandengroep zo'n 1000 km ten westen van Ecuador, legde Darwin de basis voor zijn beroemde evolutietheorie. Met relatief eenvoudige middelen (vooral door goed te observeren), constateerde hij dat het aantal ouders in een bepaalde soort numeriek lager is dan de nakomelingen bij elkaar; de grootte van een populatie blijft desondanks stabiel. Hij concludeerde dat sommige individuen een grotere kans hebben om te overleven dan andere en dat de grote erfelijke verscheidenheid binnen die 'soort' hiervoor mede verantwoordelijk is. In 1840 verscheen zijn eerste boek: 'The Zoology of the Voyage of the Beagle'. Vandaag is er op de Galapagos nog altijd een biologisch onderzoeksinstituut 'Charles Darwin'. De hele archipel is tot beschermd gebied verklaard.

De theorie over 'the survival of the fittest' en de 'natural selection' heeft Darwin in 1859 neergelegd in zijn bekendste boek, 'On the Origin of Species by Means of Natural Selection, or, The Preservation of Favoured Races in the Struggle for Life', kortweg 'Origin of Species' genoemd. Darwin zag zijn theorie in een breder kader terug in die van de Engelse predikant en econoom Thomas Robert Malthus (1766-1834): zijn theorie was dat de voedselvoorraad en -productie geen gelijke tred hield met de bevolkingsgroei en dat later dus een voedseltekort zou ontstaan. Natuurrampen en epidemieën zouden dan weer evenwicht brengen en de sterksten zouden de hongersnoden overleven.

Vele species muteren ter wille van overleving en progenituur: de natuurlijke selectie. Een voorbeeld hiervan vinden we in Engeland. Lichtgekleurde motten (de *Biston betularia*) gedijden in de Engelse Midlands voor de Industriële Revolutie beter dan donkergekleurde. Met industrie kwam de smog rond Manchester en werd het korstmos op bomen en rotsen door de luchtverontreiniging donker; de donkere motten werden dus gecamoufleerd en de lichte types konden makkelijk gevonden worden door vogels. Na de eeuwwisseling waren er nauwelijks meer lichte exemplaren ('industriële melanisme').

In die tijd geloofde bijna iedereen dat God de Schepper was, een visie die loodrecht stond op de evolutieleer van Darwin. Felle tegenstanders waren de verdedigers van het bijbelse scheppingsverhaal. De volgende anecdoten illustreert deze tegenstelling. Op scherpe wijze – zoals men van hem gewoon was – sprak Samuel Wilberforce, de bisschop van Winchester, Thomas Huxley tijdens de heilige dienst toe met de woorden: "Ik kan mij voorstellen, dat u denkt dat u afstamt van de apen, want uw grootouders lijken erop!" Het antwoord was "Liever van een aap, dan van een bisschop van naam en bekwaamheid, die zijn hersens verkwanselt aan het verdraaien van de waarheid!"

Samenvattend kan worden gesteld dat Darwin de mening was toegedaan dat zowel planten als dieren voortdurend onderhevig zijn aan gunstige en ongunstige veranderingen van morfologische en andere eigenschappen. De gunstige komen tot 'survival' in de 'struggle for life,' en hebben dus de mogelijkheid om tot progenituur te komen, terwijl de 'ongunstige' individuen zullen worden geëlimineerd: de 'natuurlijke selectie'.

Watson en Crick: de dubbele helix

Francis Crick werd in 1916 geboren als zoon van een schoenfabrikant in Midden-Engeland. Hij was een natuurkundige die rond zijn dertigste naar de biologie overstapte.

De Amerikaan James Watson (1928) bedacht dat het DNA de vorm moest hebben van dubbele wenteltrap, waarbij de vier treden (baseparen) aan elkaar vastzaten met een waterstofbinding. Hij baseerde zich op wat al bekend was over de chemische samenstelling van het DNA. Watson ging naar Cambridge om met zijn vriend en medeonderzoeker Crick verder te gaan met het structuuronderzoek van het DNA. Crick bouwde het model. Vele van hun discussies speelden zich af in de pub. Zij vonden inderdaad de vermoede configuratie van de dubbele helix, waaruit de erfelijke informatie 'eenvoudig' kon worden afgelezen.

Het tweetal kreeg steun van Rosalind Franklin en van de fysisch Maurice Wilkins, die röntgenopnames maakte van het molecuul (röntgendiffractie). In 1953 publiceerden Watson en Crick het wereldveroverende artikel: 'Structural implications of desoxyribonucleic acid', waarvoor ze in 1962 samen met Wilkins de Nobelprijs kregen. (Rosalind Franklin was inmiddels overleden).

Crick bereikte ruim 10 jaar na de ontdekking van de dubbele helix nog een doorbraak, toen hij ontdekte hoe de 4 baseparen (adenine, thymine, guanine en cytosine) van het DNA worden vertaald naar de 20 aminozuren die betrokken zijn bij de eiwitsynthese. Deze basen verbinden zich altijd volgens een vast patroon met de complementaire basen van de andere zijde, steeds zo dat adenine zich verbindt aan thymine en guanine aan cytosine (dus: A-T en G-C). Sinds 1976 werkt hij in het *Salk Institute for Biological Studies* (La Jolla, California, USA), waar hij onderzoek leidt naar de neurobiologische basis van het (visuele) bewustzijn.

Watson werd in 1989 benoemd tot directeur van het *National Center for Human Genome Research of the National Institutes of Health*. Hij is nauw betrokken bij het opzetten van de wereldwijde inspanning om het menselijk genoom in kaart te brengen.