



## Perioperative genomics: coming soon to (operating) theatres near you

Martin I. Sigurdsson, MD, PhD · Jochen D. Muehlschlegel, MD

Received: 11 August 2015/Revised: 6 November 2015/Accepted: 21 December 2015/Published online: 31 December 2015  
© Canadian Anesthesiologists' Society 2015

Since the first complete draft of the human genome was published in 2001 after 13 years of work,<sup>1</sup> the cost of obtaining the entire ~3.2 billion bases has fallen from ~\$3 billion to approximately \$1,000 – now sequenced in a single day. This has given rise to thousands of studies on the genetic contribution to common human diseases, including perioperative phenotypes. Depending on the sample size available and the focus of the study, researchers now have the option of either screening genetic variants selected on their biological plausibility (i.e., candidate gene studies) or screening common genetic variants (i.e., those with a > 5% population frequency) distributed throughout the genome to identify novel genes associated with a disease (i.e., genome-wide association studies). More recently, next-generation sequencing has offered the speed and affordability of determining the entire sequence of a genetic region of interest or even the entire genome, allowing for studies of rare variants in genes. An example from the field of anesthesiology is the application of sequencing to understand the mutation spectra in the two genes most commonly associated with malignant hyperthermia.<sup>2,3</sup>

Already, we have several examples of how genetics can enhance knowledge of perioperative outcomes. Variants in the *MC1R* gene are associated with red hair, and this gene is involved in kappa-opioid receptor analgesia, potentially explaining the increased anesthetic requirements of red-haired individuals.<sup>4</sup> The demonstration that the same genetic variants were associated with ambulatory and

postoperative atrial fibrillation<sup>5</sup> shows that, although the environmental trigger differs, both phenotypes likely stem from the same genetic background. Furthermore, several studies on pharmacogenomics have shown how knowledge about genetic variants can contribute to perioperative care, including differential response to  $\beta$ -blockade based on different genotypes of the  $\beta$ 1-receptor,<sup>6</sup> different responses to ephedrine following spinal anesthesia based on different genotypes of the  $\beta$ 2-receptor,<sup>7</sup> and the metabolism of medications (e.g., codeine<sup>8</sup> and fentanyl<sup>9</sup>) based on cytochrome P450 genotypes.

In this issue of the *Journal*, Kertai *et al.* provide an excellent example of such an analysis.<sup>10</sup> Utilizing a candidate gene approach, they compared the frequency of 37 genetic variants within 21 genes based on whether patients in two nested cohorts totalling 957 subjects developed a prolonged (> 440 msec) postoperative corrected QT (QTc) interval. The genes were selected based on prior knowledge of their involvement in the cardiac action potential or the response to inflammation or oxidative stress. Several clinical variables and four of their genetic variants were found to be significantly different between patients who did and did not develop a prolonged postoperative QTc interval. In a multivariable model, ejection fraction, preoperative QTc, and two genetic variants (rs1143633 and rs16944) within the Interleukin-1 $\beta$  (*IL1B*) gene remained significant predictors of the postoperative QTc interval. Furthermore, the authors found that knowledge of the genetic variants improved the ability of a clinical model to predict a prolonged postoperative QTc interval from 74.9 to 77.3 % ( $P < 0.0001$ ). In addition, the knowledge of the genotype of both variants significantly improved the classification of patients into groups predicted either to have or not to have a prolonged QTc interval (net reclassification improvement

M. I. Sigurdsson, MD, PhD · J. D. Muehlschlegel, MD (✉)  
Department of Anesthesiology, Perioperative and Pain Medicine,  
Brigham and Women's Hospital / Harvard Medical School,  
Boston, MA, USA  
e-mail: jmuehlschlegel@partners.org

of 0.308;  $P = 0.0003$ ). In their sample, they found that levels of interleukin (IL)-1 $\beta$  increased greatly at four hours following release of the aortic cross-clamp, with significantly different changes between the different genotypes of the two variants within the *IL1B* gene. The IL-1 $\beta$  protein is an important mediator of the inflammatory response and has been associated with depression of myocardial function following cardiopulmonary bypass.<sup>11</sup> Thus, it is plausible that variants in the *IL1B* gene modulate the inflammatory response and myocardial suppression following cardiac surgery and that this affects myocardial repolarization – a change manifested by a prolonged QTc interval.

This study reveals two benefits of utilizing genomics to study perioperative outcomes. First, their preliminary analysis of protein levels shows elements of a causative rather than a correlative relationship between inflammatory response and postoperative QTc interval by associating genetic variants within the inflammatory cascade with prolonged QTc interval. In the next step, fine-mapping studies to search for rare variants in the *IL1B* gene have the potential to identify much stronger effects on the postoperative QTc interval. Second, this study utilizes an improved method to predict postoperative outcomes using genetic knowledge, which has the potential to facilitate individualized perioperative management of patients. With the impending genomic revolution, there is little doubt that we will have access to patients' genotypes as part of their medical record. This will potentially allow clinicians to leverage the results of studies such as this to have a positive impact on patients' clinical care.

The study has some limitations. Importantly, the number of available patients allows for screening variants in only a handful of pre-selected genes. The inclusion of a larger sample of cases and controls would provide an important increase in statistical power and allow for an unbiased survey of the entire genome that could identify novel genes associated with the outcome of interest. This can be done by way of collaboration between multiple centres, as exemplified by the highly successful CHARGE (Cohorts for Heart and Aging Research in Genomic Epidemiology)<sup>A</sup> consortium that combines multiple prospective cardiac outcome studies to increase the power to identify genetic variants.<sup>12</sup> This requires substantial collaboration, standardization of perioperative outcomes, and both an absolute increase in number and an increase in collaboration between those centres that utilize genetics to study perioperative outcomes.

<sup>A</sup> Cohorts for Heart and Aging Research in Genomic Epidemiology. CHARGE consortium. Available from URL: [www.chargeconsortium.com](http://www.chargeconsortium.com) (accessed November 2015).

With the costs of genotyping and sequencing becoming affordable for entire health networks, and with the ongoing initiatives of some healthcare systems to offer genotyping to their patients, we are likely to encounter patients with genetic information seeking perioperative care. Our patients might even approach us, with their genotyping results by third-party providers already in hand, in order to request a certain approach or therapy (e.g., pain treatment, dose of anticoagulants, atrial fibrillation prophylaxis, and postoperative nausea and vomiting prophylaxis). This information, if interpreted appropriately, could enable the perioperative clinician to predict the complications of the planned procedure more accurately and understand individual pharmacodynamics to improve treatment decisions. It is our responsibility to educate ourselves in the application of this information towards patient care, and we should welcome the development of decision support systems that account for genetic information to expand our field of perioperative medicine.

## La génomique périopératoire: bientôt en salle (d'opération) près de chez vous

Depuis la publication du premier séquençage complet du génome humain en 2001, après 13 ans de travaux,<sup>1</sup> le coût pour obtenir les quelques 3,2 milliards de paires de bases est tombé d'environ 3 milliards \$ à plus ou moins 1000 \$ - et le tout peut être séquençé en une journée. Ainsi des milliers d'études sur la contribution génétique aux maladies humaines courantes ont pu voir le jour, y compris concernant les phénotypes périopératoires. Selon la taille d'échantillon et le centre d'intérêt de l'étude, les chercheurs ont aujourd'hui la possibilité de dépister les variantes génétiques sélectionnées en fonction de leur plausibilité biologique (études de gènes candidats) ou de dépister des variantes génétiques courantes (fréquence > 5 % dans la population) distribuées dans le génome pour identifier de nouveaux gènes associés à une maladie (études d'association génome entier). Plus récemment, grâce au séquençage de nouvelle génération, nous disposons de la rapidité et de l'accessibilité de prix pour déterminer toute la séquence d'une région génétique d'intérêt, voire d'un génome entier, ce qui permet d'étudier les variantes génétiques rares. Un exemple pertinent à notre spécialité consiste en l'application du séquençage pour comprendre le spectre des mutations des deux gènes le plus fréquemment associés à l'hyperthermie maligne.<sup>2,3</sup>

À l'heure actuelle, il existe déjà plusieurs exemples de la façon dont la génétique peut optimiser nos connaissances des pronostics périopératoires. Par exemple, les variantes du gène *MC1R* sont associées à la rousseur, et ce gène est impliqué dans l'analgésie des récepteurs opioïdes kappa, ce qui pourrait expliquer les besoins anesthésiques accrus des personnes rousses.<sup>4</sup> La démonstration que les mêmes variantes génétiques étaient associées à une fibrillation auriculaire ambulatoire et postopératoire<sup>5</sup> montre que, même quand les déclencheurs environnementaux diffèrent, les deux phénotypes sont probablement issus du même environnement génétique. De plus, plusieurs études sur la pharmacogénomique ont montré comment nos connaissances concernant les variantes génétiques peuvent contribuer aux soins périopératoires, notamment à proposer une réponse différentielle au bêta-blocage selon les différents génotypes du récepteur  $\beta_1$ ,<sup>6</sup> à expliquer les différences de réaction à l'éphédrine après une rachianesthésie selon les différents génotypes du récepteur  $\beta_2$ ,<sup>7</sup> ou encore le métabolisme des médicaments (par ex., la codéine<sup>8</sup> et le fentanyl)<sup>9</sup> selon les génotypes du cytochrome P450.

Dans ce numéro du *Journal*, Kertai *et coll.* publient un excellent exemple d'une telle analyse.<sup>10</sup> À l'aide d'une approche de gène candidat, ils ont comparé la fréquence de 37 variantes génétiques au sein de 21 gènes selon que les patients de deux cohortes imbriquées, d'un total de 957 personnes, ont manifesté un intervalle QT corrigé (QTc) postopératoire prolongé (> 440 msec) ou non. Les gènes ont été sélectionnés selon des connaissances préliminaires concernant leur implication dans le potentiel d'action cardiaque ou la réponse à l'inflammation ou au stress oxydatif. Les auteurs ont observé que plusieurs variables cliniques et quatre de leurs variantes génétiques étaient considérablement différentes entre les patients qui ont ou n'ont pas manifesté d'intervalle QTc postopératoire prolongé. Dans un modèle multivariable, la fraction d'éjection, le QTc préopératoire et deux variantes génétiques (soit rs1143633 et rs16944) dans le gène interleukine (IL)-1 $\beta$  (*IL1B*) sont demeurés des prédicteurs significatifs de l'intervalle QTc postopératoire. De plus, les auteurs ont découvert qu'en connaissant les variantes génétiques, on pouvait améliorer la capacité d'un modèle clinique à prévoir un intervalle QTc postopératoire prolongé de 74,9-77,3 % ( $P < 0,0001$ ). La connaissance du génotype des deux variantes a également amélioré de façon significative la classification des patients en groupes selon qu'on anticipait qu'ils auraient un intervalle QTc prolongé ou non (amélioration de reclassification nette de 0,308;  $P = 0,0003$ ). Dans leur échantillon, les auteurs ont découvert que l'interleukine (IL)-1 $\beta$  augmentait considérablement quatre heures après le retrait de la clampé aortique, avec des changements très différents

entre les divers génotypes des deux variantes au sein du gène *IL1B*. La protéine IL-1 $\beta$  est un important médiateur de la réponse inflammatoire et elle a été associée à un affaiblissement de la fonction myocardique après la circulation extracorporelle.<sup>11</sup> Dès lors, il est plausible que les variantes dans le gène *IL1B* modulent la réponse inflammatoire et la suppression myocardique après une chirurgie cardiaque et que cela affecte la repolarisation myocardique – un changement qui se manifeste par une prolongation de l'intervalle QTc.

Cette étude révèle deux avantages de l'utilisation de la génomique pour étudier les résultats périopératoires. Premièrement, l'analyse préliminaire des niveaux de protéine montre des éléments d'une relation causative plutôt que corrélative entre la réponse inflammatoire et l'intervalle QTc postopératoire en associant les variantes génétiques au sein de la cascade inflammatoire à un intervalle QTc prolongé. Par la suite, des études de cartographie fine recherchant les variantes rares dans le gène *IL1B* pourraient potentiellement identifier des effets bien plus prononcés sur l'intervalle QTc postopératoire. Deuxièmement, cette étude se fonde sur une méthode améliorée pour prédire les résultats postopératoires en se servant de nos connaissances génétiques, ce qui pourrait faciliter une prise en charge périopératoire personnalisée des patients. Grâce à la révolution génomique qui est à nos portes, l'accès aux génotypes de nos patients dans leur dossier médical n'est plus qu'une question de temps. Ainsi, les cliniciens pourront peut-être tirer profit d'études telles que celle présentée ici afin d'avoir un impact positif sur les soins cliniques de leurs patients.

L'étude comporte certaines lacunes. Fait important, en raison du nombre de patients, les auteurs n'ont pu dépister des variantes que sur quelques gènes présélectionnés. En étudiant un échantillon plus important de cas et de témoins, on augmenterait considérablement la puissance statistique et on pourrait procéder à un examen non biaisé du génome entier, ce qui permettrait d'identifier de nouveaux gènes associés au résultat à l'étude. Cela peut se faire dans le cadre de collaboration entre plusieurs centres, comme le montre l'exemple du consortium CHARGE (*Cohorts for Heart and Aging Research in Genomic Epidemiology* – Cohortes pour la recherche sur le cœur et le vieillissement en épidémiologie génomique),<sup>A</sup> qui combine plusieurs études prospectives de résultats cardiaques afin de pouvoir identifier davantage de variantes génétiques.<sup>12</sup> Ceci requiert une collaboration importante, la standardisation des résultats périopératoires, ainsi qu'une augmentation absolue du nombre et de la collaboration entre les centres qui utilisent la génétique pour étudier les résultats périopératoires.

Étant donné l'accessibilité nouvelle, en matière de coûts, du génotypage et du séquençage pour des réseaux de

santé complets, et grâce aux initiatives en cours de certains systèmes de soins de santé qui offrent le génotypage à leurs patients, il est probable que nous rencontrerons des patients disposant d'informations génétiques et nécessitant des soins périopératoires. Il se peut aussi que nos patients nous approchent, leurs résultats de génotypage (faits par des tiers) à la main, afin de demander une approche ou un traitement donnés (par ex., le traitement de la douleur, la dose d'anticoagulants, une prophylaxie contre la fibrillation auriculaire, et une prophylaxie contre les nausées et vomissements postopératoires). Ces renseignements, s'ils sont bien interprétés, pourraient permettre au clinicien périopératoire d'anticiper les complications de la procédure planifiée de façon plus précise et de comprendre la pharmacodynamie particulière à un patient donné afin d'améliorer les décisions de traitement. Il nous incombe de nous former dans l'application de ces renseignements aux soins de nos patients, et nous devrions être heureux de la mise au point de systèmes de soutien à la prise de décision qui tiennent compte des informations génétiques afin d'étendre nos connaissances en médecine périopératoire.

**Conflicts of interest** None declared.

**Conflit d'intérêt** Aucun.

## References

1. Lander ES, Linton LM, Birren B, et al. Initial sequencing and analysis of the human genome. *Nature* 2001; 409: 860-921.
2. Broman M, Kleinschmitz I, Bach JE, Rost S, Islander G, Muller CR. Next-generation DNA sequencing of a Swedish malignant hyperthermia cohort. *Clin Genet* 2015; 88: 381-5.
3. Riazi S, Kraeva N, Muldoon SM, et al. Malignant hyperthermia and the clinical significance of type-1 ryanodine receptor gene (RYR1) variants: proceedings of the 2013 MHAUS Scientific Conference. *Can J Anesth* 2014; 61: 1040-9.
4. Liem EB, Lin CM, Suleman MI, et al. Anesthetic requirement is increased in redheads. *Anesthesiology* 2004; 101: 279-83.
5. Body SC, Collard CD, Shernan SK, et al. Variation in the 4q25 chromosomal locus predicts atrial fibrillation after coronary artery bypass graft surgery. *Circ Cardiovasc Genet* 2009; 2: 499-506.
6. Parvez B, Chopra N, Rowan S, et al. A common beta1-adrenergic receptor polymorphism predicts favorable response to rate-control therapy in atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2012; 59: 49-56.
7. Smiley RM, Blouin JL, Negron M, Landau R. Beta2-adrenoceptor genotype affects vasopressor requirements during spinal anesthesia for cesarean delivery. *Anesthesiology* 2006; 104: 644-50.
8. Crews KR, Gaedigk A, Dunnenberger HM, et al. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium guidelines for cytochrome P450 2D6 genotype and codeine therapy: 2014 update. *Clin Pharmacol Ther* 2014; 95: 376-82.
9. Yuan R, Zhang X, Deng Q, Wu Y, Xiang G. Impact of CYP3A4\*1G polymorphism on metabolism of fentanyl in Chinese patients undergoing lower abdominal surgery. *Clin Chim Acta* 2011; 412: 755-60.
10. Kertai MD, Ji Y, Li YJ, Matthew JP, Daubert JP, Podgoreanu MV. Interleukin-1 $\beta$  gene variants are associated with corrected QT interval prolongation following cardiac surgery: a prospective observational study. *Can J Anesth* 2016; 63: this issue. DOI: [10.1007/s12630-015-0577-7](https://doi.org/10.1007/s12630-015-0577-7)
11. Cain BS, Meldrum DR, Dinarello CA, et al. Tumor necrosis factor-alpha and interleukin-1beta synergistically depress human myocardial function. *Crit Care Med* 1999; 27: 1309-18.
12. Psaty BM, O'Donnell CJ, Gudnason V, et al. Cohorts for Heart and Aging Research in Genomic Epidemiology (CHARGE) Consortium: design of prospective meta-analyses of genome-wide association studies from 5 cohorts. *Circ Cardiovasc Genet* 2009; 2: 73-80.