

# الفحص الجيني لعيوب القلب الخلقية غير المتلازمية في الشعب السعودي

إعداد

نور حاتم البشر

بحث مقدم لنيل درجة الدكتوراه في الفلسفة في العلوم  
في تخصص (الوراثة)

تحت إشراف

أ.د. صباح محمود حسن

كلية العلوم

قسم الأحياء

جامعة الملك عبد العزيز

جدة - المملكة العربية السعودية

١٤٤٤هـ - ٢٠٢٣م

## المستخلص

**الخلفية:** أظهرت الدراسات السابقة أن عيوب القلب الخلقية عبارة عن مجموعة من الاضطرابات التي تتأثر بعوامل وراثية وبيئية مختلفة. أثبت مشروع تسلسل الجينوم البشري والتطورات في التقنيات الجزيئية أن الاستعداد الجيني يلعب دورًا مهمًا في تطور أمراض القلب الخلقية. إن كشف الطفرات الجينية المتورطة في مسار تطور جهاز القلب والأوعية الدموية يسهل فهمنا للفيسيولوجيا المرضية لمثل هذا المرض المعقد. زواج الأقارب له آثار وراثية كبيرة على النسل الناتج عنه، مما يزيد من مخاطر الإصابة بالعيوب الخلقية مثل عيوب القلب. لقد ثبت أن زواج الأقارب يرتبط ارتباطًا وثيقًا بالوراثة المتنحية الجسدية لأمراض القلب الخلقية. التشخيص الجزيئي للأمراض الوراثية أمر بالغ الأهمية لتقييم مخاطر تكرار ولادة أطفال مصابين بالعيوب الخلقية عن طريق التشخيص المبكر لما قبل الولادة مستقبلياً. هدفت الدراسة الحالية لتقييم ما إذا كان زواج الأقارب مرتبطًا بزيادة انتشار أمراض القلب الخلقية في العائلات السعودية.

**الطريقة:** تم عمل فحص الإكسوم الكامل لعائلتين سعوديتين، الوالدين فيها أقارب من الدرجة الأولى، تم تشخيص أفراد منهم بأنماط ظاهرية سريرية مختلفة لعيوب القلب الخلقية غير المتلازمة. وبعد ذلك، تم إجراء سلسلة من التحليلات المعلوماتية الحيوية لخصائص البروتين الديناميكية وبتبعها تحليلات مخبرية لتقييم نشاط ووظيفة البروتين.

**النتائج:** حدد الفحص الجيني الجزيئي متغيرًا جديدًا يطلق عليه (*PRKDI* (c.265-1G> T)، في ثلاث أخوات مصابين بأنماط مختلفة من عيوب القلب الخلقية في العائلة الأولى ومتغير أحادي المنشأ نادر (*TGFBR1* (R398H) في الأفراد المصابين من العائلة الثانية. وكان نظام التوارث لكلا المتغيرين متنحيًا في الأفراد المصابين من العائلتين. ووفقًا للتنبؤات الإمراضية ونماذج بروتين التماثل ثلاثي الأبعاد، فإن متغير *PRKDI* هو طفرة في موقع قص ولصق بين انترون واكسون لها تأثير ضار على السمات الهيكلية للبروتين. من ناحية أخرى، كان للمتغير *TGFBR1* تأثير طفيف على بنية البروتين ولكن التحليل الوظيفي أشار إلى أنه أثر على نشاط البروتين في المختبر.

**الاستنتاجات:** يساهم بحثنا في فهم أهم المسببات الجزيئية لأمراض القلب الخلقية وتبسيط الضوء على أهمية الاختبارات الجينية في البيئات السريرية خاصة للعائلات التي ينتشر فيها زواج الأقارب.

**الكلمات المفتاحية:** تشوهات القلب الخلقية، تسلسل الإكسوم، زواج الأقارب، غير متلازمي، اضطراب وراثي متنحي

# **Genomic Screening of Non-syndromic Congenital Heart Defects in the Saudi Population**

**By**

**Nour Albeshar**

**A thesis submitted for the requirements of the degree of Doctor of  
Philosophy in Genetics**

**Under the supervision of**

**Prof. Dr. Sabah Mahmoud Hassan**

**FACULTY OF SCIENCE  
DEPARTMENT OF BIOLOGY  
KING ABDULAZIZ UNIVERSITY  
JEDDAH – SAUDI ARABIA  
1444 H – 2023 G**

## ABSTRACT

**Background:** Previous studies have demonstrated that congenital heart disease (CHD) is a multifactorial disorder with both genetic and environmental components. However, the sequencing of the human genome and advancements in molecular techniques have provided compelling evidence that genetic predisposition plays a significant role in CHD development. Unraveling the genetic mutations implicated in the developmental pathway of the cardiovascular system strongly facilitates our understanding of the pathophysiology of such a complex disease. Consanguinity has major genetic implications for the offspring of an inbred population, including a higher risk for congenital defects such as CHD. It has been shown that consanguinity is significantly associated with the autosomal recessive inheritance of CHD. Molecular diagnosis of familial diseases is crucial for evaluating the recurrence risk and for addressing future prenatal diagnosis. In this study, we aimed to assess whether consanguinity is associated with an increased prevalence of CHD in Saudi families.

**Methods:** A couple of consanguineous families from Saudi Arabia presented with different clinical phenotypes of non-syndromic CHD were screened by whole-exome sequencing (WES). To characterize the identified variants, a series of *in-silico* analyses such as PolyPhen, SIFT, and 3D homology protein modeling were conducted after which a protein activity assay was performed to assess protein function.

**Results:** Molecular genetic screening has identified a novel *PRKD1* variant, c.265-1G>T, in three CHD-affected sisters in family CHD01, and a rare monogenic *TGFBRI* variant (*R398H*) in family CHD02, both variants showed an autosomal recessive mode of inheritance. According to pathogenicity predictions and 3D homology protein models, the *PRKD1* variant is a splice site mutation that had a detrimental effect on the structural features of the protein. On the other hand, the *TGFBRI* variant had a minor effect on protein structure but functional analysis suggested it influenced protein activity *in vitro*.

**Conclusions:** Our research contributes to a better understanding of the molecular etiology of CHD and highlights the significance of genetic testing in clinical settings, especially for consanguineous families.

**Keywords:** congenital heart disease (CHD), non-syndromic, whole-exome sequencing (WES), consanguinity, autosomal recessive, non-syndromic