

الآية

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

إِنَّا فَتَحْنَا لَكَ فَتْحًا مُبِينًا (1)
لِيَغْفِرَ لَكَ اللَّهُ مَا تَقَدَّمَ مِنْ ذَنْبِكَ وَمَا تَأَخَّرَ
وَيُتِمَّ نِعْمَتَهُ عَلَيْكَ
وَيَهْدِيكَ صِرَاطًا مُسْتَقِيمًا (2) وَيَنْصُرَكَ اللَّهُ
نَصْرًا عَظِيمًا (3)

صدق الله العظيم

(سورة الفتح (الآيات من 1 إلى 3

Dedication

To my amazing first teacher who taught me
means of belief, patience , love and hope

.....

To you Mum

To your soul Dad

To my faithful friend and beloved sister

Marwa.....

To my sweet friend Mofida.....

To my little angels kareem, Aasir and

Haidy.....

To all people who wish me luck....

To all patients who suffer in silence....

Acknowledgement

I 'm grateful to Allah for the care, insight, peaceful and pity in my life.

I 'm deeply indebted to my supervisor Dr. Abu Elgasim Abass for his help; guidance and patience.

Deep thank to Dr. Mohammed Siddig for his help and care, Dr. Sharaf Eldien, Mrs. Fatima, Ms. Suhair.

I would like to deeply thank family of National Public Health Laboratory Mr. Khalid Hamad, Dr. Azza Zulfo, Mrs. Nisreen Habeeb, Abd-Elrahman Tiea for the facilities they offer to me.

Great special thank for my dear colleague Hajir Fadil, Ms Samah Ali, Eman Salah, Amel Hassan, Abrar and Myada for their help and careful work.

Deep thank for all my friends and colleagues for their support and encouragements.

Abstract

This is a hospital based descriptive retrospective case study aimed at evaluating the association between beta catenin expression and clinicopathological characters of colon (benign and polyps) and colorectal carcinoma (grade and stage). The study was conducted in Khartoum state in National Public Health laboratory during the period from March to July 2013. Fifty paraffin blocks of different bowel disorders were taken and histopathological diagnosis revealed 10 benign colons, 10 polyps, 20 colorectal carcinoma (CRC) and 10 sentinel lymph nodes. Sections stained by immunohistochemical method using indirect technique for evaluation of β -catenin subcellular localization among stages of colorectal tumorigenesis process.

The ages of the study population ranged between one year to 90 years old with mean age of 40, the study reported that most of the patients were older than 40 years, they were 25 (62.5%) they divided into 6(15%), 2(5%) and 17 (42.5%) for benign, polyps and malignant CRC respectively, while patients younger than 40 years were 15 (37.5%) distributed as 4 (10%), 8 (20%) and 3 (7.5%) for benign, polyps and CRC respectively with significant age group distribution (p value <0.05).

In this study male patients were 27 (67.5%) and female patients were 13 (32.5%); there was insignificant association between the gender and histopathological diagnosis (P value >0.05).

This study revealed good association between clinicopathological characters (benign, polyp and colorectal cancer) and cellular localization of β -catenin (membranous, cytoplasmic and nuclear) with (P value <0.05); as the stages of colorectal tumorigenesis sequence from benign to malignant showed different stages of subcellular localization of β -catenin from membranous localization to cytoplasmic to nuclear translocation.

This study reported that the association between the clinicopathological features (grade and stage) of colorectal carcinoma and expression pattern of β -catenin were insignificant for grading (p value >0.05) reflecting lack of association between expression pattern and tumor differentiation, on the other hand there was significant association between pattern of expression and staging of CRC (p value <0.05).

β - catenin showed good association with metastasis to regional lymph nodes; as 7 out of 10 (70%) non metastasized nodes were β -catenin negative and only 2 of 3 (20%) known metastasized nodes were β -catenin positive; thus β -catenin would be good metastatic marker to detect metastasis to the regional lymph node (p value <0.05).

مستخلص البحث

هذه دراسة وصفية تراجمية مستشفوية تهدف إلى تقييم العلاقة بين نمط ظهور اللواسم الورمي بيتا كاتينين والخواص المرضية السريرية لاقولون (الحميد و الطور السليبي المخاطي) (البوليبي) وخواص السرطان الاقولوني الشرجي (درجة و مرحلة). تمت هذه الدراسة في ولاية الخرطوم في الفترة ما بين مارس وحتى يوليو 2013, و تم أخذ خمسين قالب شمعي لمختلف العلال المعوية وكشف التشخيص السريري المرضي عن : 10 نسيج حميد, 10 نسيج بوليبي, 20 سرطان قولوني شرجي و 10 ع قد ليمفاوية. الشرائح صبغت بالطرق المناعية الكيميائية بالتقنية غير المباشرة لتقييم الموضع تحت الخلوي للواسم بيتا كاتينين على مدى مراحل عملية التوليد الورمي لاقولون والشرح. رصدت هذه الدراسة أعمار الفئات الدراسية والتي تراوحت بين سنة واحدة وتسعين سنة مع متوسط عمري 40 سنة, وأظهرت الدراسة أن الغالبية كانت أعمارها أكبر من 40 سنة بتعداد 25 مريض (62.5%) انقسموا إلى 6 (15%), 2 (5%) و 17 (42.5%) لأمراض حميدة, بوليبي وسرطان على التوالي في حين أن المرضى أصغر من 40 سنة بلغ تعدادهم 15 (37.5%) توزعوا ل 4 (15%), 8 (20%) و 3 (7.5%) لكل حميد, بوليبي وسرطان على التوالي (القيمة الاحتمالية أقل من 0.05). في هذه الدراسة كان عدد المرضى الرجال 27 (67.5%) و 13 (32.5%) امرأة ولم تتوفر علاقة بين النوع والتشخيص (القيمة الاحتمالية أكبر من 0.05).

كشفت هذه الدراسة عن وجود علاقة جيدة بين الخواص المرضية السريرية (حميد, بوليبي والسرطان) والموضع الخلوي للواسم بيتا (غشائي, عصاري ونووي) (القيمة الاحتمالية أصغر من 0.05), و قد أوضحت المراحل المتسلسلة السابقة للسرطان أطر متدرجة لمواضع اللواسم بيتا تتمرحل من الغشاء الخلوي إلى عصارة الخلية ومن ثم التراص على الجدار النووي للخلية.

سجلت هذه الدراسة أن العلاقة بين المعالم المرضية لسرطان الاقولون (درجة و مرحلة) ونمط ظهور اللواسم بيتا لم تكن د قيقة لدرجة التمايز (قيمة احتمالية أكبر من 0.05) وذلك يعكس فقدان العلاقة بين نمط الظهور والتمايز الورمي, ومن الناحية الأخرى ظهرت علاقة جيدة بين نمط ظهور اللواسم بيتا ومرحلة السرطان (القيمة الاحتمالية أقل من 0.05).

تبين أنّ الواسم بيتا له إمكانية أظهار حالات الانبثاث السرطاني خلال العقد الليمفاوية الموضعية, وذلك باختبار ظهوره في 3 ع قد ايجابية الانبثاث فظهر في 2 منها (20%) ولم يظهر في 7 (70%) ع قد ليمفاوية سلبية الانبثاث السرطاني (ب قيمة احتمالية أقل من 0.05) .

:List of abbreviations

APC	Adenomatous Polyposis Coli
BMP	Bone Morphogenetic Protein
CA19-9	Carbohydrate 19-9
CBC	Complete Blood Count
CEA	Carcino- Embryonic Antigen
CK1a	Casein Kinase
C-myc	Regulator gene
CRC	Colorectal Carcinoma
Dsh	Dishevelled Protein
Fz	Frizzled Receptor
GSK-3B	Glycogen Synthase Kinase-1
HAMLET	Human lactalbumin Made Lethal to Tumor cell
HDAC1	Histone deacetylase -1
HMG-Box	High Mobility absentia homolog
MRI	Magnetic Resonance Imaging
LEF	Lymphoide Enhancer Factor
PET	Positron Emission Tomography
PKA	Protein Kinase A
PP2A	Protein Phosphatase 2A
Ser	Serine
Siah-1	Seven In Absentia Homolog-1
SLN	Sentinel Lymph Node
TCF	T Cell Factor
TGFβ	Transforming Growth Factor Beta
Thr	Therionin
TNM	Tumor size; Node involvement; Metastasis
Trcp	Transduction repeat containing proteins

List of contents:

NO	Content	Page
الإهداء		I
Dedication		II
Acknowledgment		III
(Abstract (English		IV
(Abstract (Arabic		VI
List of Abbreviations		VII
List of content		VIII
List of Tables		X
List of Figures		XI
Chapter One		
1.1	Introduction	1
	Objectives	4
Chapter Two: Literature Review		
2.1	Anatomy of colon	5
2.2	Diseases of colon	6
2.2.1	Crohn's disease	6
2.2.2	Diverticulosis	6
2.2.3	Irritable bowel syndrome	6
2.2.4	Ulcerative Colitis	6
2.2.5	Other Diseases of Colon	7
2.3	Colon cancer	7
2.3.1	Causes of Colon cancer	7
2.3.2	Diagnosis of Colon cancer	8
2.3.3	Management of colon cancer	8
2.3.3.1	Surgery	9
2.3.3.2	Chemotherapy	9
2.3.3.3	Radiation	9
2.3.3.4	Palliative care	9
2.4	Colorectal Carcinogenesis	10
2.4.1	Catenins	12
2.4.1.1	Significant Role of Catenins	12
2.4.2	β -catenin	12
2.4.2.1	Role in the Wnt signalling pathway	14
2.4.2.2	Clinical significance of beta catenin	16
2.4.2.3	Interactions with other proteins	16
Chapter Three		
3.1	Materials	24
3.2	Methods	24
3.2.1	Study Design	24
3.2.2	Study Sample	24
3.2.3	Study Area	24
3.2.4	Tissue Processing	24
3.2.4.1	Haematoxylin and Eosin staining	24

3.2.4.2	Immunohistochemical tissue Processing	25
3.2.5	Data Analysis	25
3.2.6	Ethical Consideration	25
Chapter Four		
4	Results	26
Chapter Five		
5	Discussion	38
Conclusion and recommendations		
Conclusion		42
Recommendation		42
References		43
NO	Content	pages
Appendices		51

:List of tables

Table	Title	Page
4.1	Histopathological diagnosis of the study Samples	29
4.2	Distribution of age group among the study Samples	30
4.3	Relation between age group of study population and diagnosis.	32
4.4	Correlation of gender to the histopathological characters	33
4.5	Correlation of β -catenin expression pattern to clinicopathological features.	34
4.6	Association between β -catenin and grade of Colon cancer	35
4.7	Association between β -catenin and stages of Colon cancer	36
4.8	Association between lymph node metastasis and β -catenin expression.	37

:List of figures

Figure	Title	Page
4.1	Distribution of gender through the study Samples	31