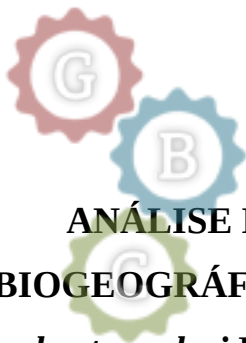




UNIVERSIDADE ESTADUAL DO SUDOESTE DA BAHIA – UESB

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM GENÉTICA, BIODIVERSIDADE E CONSERVAÇÃO



**ANÁLISE DA RELAÇÃO ENTRE ANCESTRALIDADE
BIOGEOGRÁFICA AFRICANA E SOROPREVALÊNCIA PARA
Helicobacter pylori EM UMA COORTE DE CRIANÇAS DO MUNICÍPIO
DE SALVADOR, BAHIA**

Programa de Pós-Graduação em Genética, Biodiversidade e Conservação

JUCINEIDE SILVA DE SENA REIS



**Jequié-BA
2019**

Programa de Pós-Graduação em Genética, Biodiversidade e Conservação



JUCINEIDE SILVA DE SENA REIS

Programa de Pós-Graduação em Genética, Biodiversidade e Conservação

**ANÁLISE DA RELAÇÃO ENTRE ANCESTRALIDADE
BIOGEOGRÁFICA AFRICANA E SOROPREVALÊNCIA PARA
Helicobacter pylori EM UMA COORTE DE CRIANÇAS DO MUNICÍPIO
DE SALVADOR, BAHIA**

Programa de Pós-Graduação em Genética, Biodiversidade e Conservação

Dissertação de mestrado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Genética, Biodiversidade e Conservação da Universidade Estadual do Sudoeste da Bahia, para obtenção do título de Mestre em Genética, Biodiversidade e Conservação.

Orientadora: Prof. Dr^a Débora Diniz Bezerra

Co-orientador: Prof. Dr Thiago Magalhães da Silva



**Jequié-BA
2019**

Programa de Pós-Graduação em Genética, Biodiversidade e Conservação



Programa de Pós-Graduação em Genética, Biodiversidade e Conservação



Programa de Pós-Graduação em Genética, Biodiversidade e Conservação

R375a – Sena-Reis, Jucineide Silva de

Análise da relação entre ancestralidade biogeográfica africana e soroprevalência para *Helicobacter pylori* em uma coorte de crianças do município de Salvador, Bahia / Jucineide Silva de Sena Reis.- Jequié, 2019. 57f

(Dissertação de mestrado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Genética, Biodiversidade e Conservação da Universidade Estadual do Sudoeste da Bahia - UESB, sob orientação da Profa. Dra. Débora Diniz Bezerra e coorientação do Prof. Dr. Thiago Magalhães da Silva)

1.Infecção por *H. pylori* 2.Crianças 3.Fatores de risco 4.Análise de mediação 5.Módulo KHB 6.Regressão logística multivariada
I. Universidade Estadual do Sudoeste da Bahia – II.Título

CDD – 616.33

Rafaella Cância Portela de Sousa - CRB 5/1710. Bibliotecária – UESB - Jequié

Programa de Pós-Graduação em Genética, Biodiversidade e Conservação

UNIVERSIDADE ESTADUAL DO SUDOESTE DA BAHIA - UESB
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM GENÉTICA, BIODIVERSIDADE E
CONSERVAÇÃO

Campus Jequié-BA

Programa de Pós-Graduação em Genética, Biodiversidade e Conservação

DECLARAÇÃO DE APROVAÇÃO

Título: “Análise Da Relação Entre Ancestralidade Biogeográfica Africana E Soroprevalência Para *Helicobacter Pylori* Em Uma Coorte De Crianças Do Município De Salvador, Bahia.”

Autor (a): Jucineide Silva de Sena Reis

Orientador (a): Profª Drª Débora Diniz Bezerra



Aprovado como parte das exigências para obtenção do Título de MESTRE EM GENÉTICA, BIODIVERSIDADE E CONSERVAÇÃO ÁREA DE CONCENTRAÇÃO: GENÉTICA, BIODIVERSIDADE E CONSERVAÇÃO, pela Banca Examinadora:




Prof. Dr. Thiago Magalhães da Silva – UESB/Jequié-BA


Profª Drª Sandra Mara Bispo Sousa – UESB/Vitória da Conquista/BA


Prof. Dr Cezar Augusto Casotti – UFBA/ Vitória da Conquista /BA

Data de realização: 12 de abril de 2019.



Avenida José Moreira Sobrinho, s/n – Jequiezinho – Jequié/BA – CEP 45.206-190.
Telefones: (0**73) 3528-9725 – E-mail: ppggbc@uesb.edu.br



Programa de Pós-Graduação em Genética, Biodiversidade e Conservação



Programa de Pós-Graduação em Genética, Biodiversidade e Conservação



“Dedico esse trabalho a minha família e a todos que de alguma forma contribuíram com minha formação.”

Programa de Pós-Graduação em Genética, Biodiversidade e Conservação



AGRADECIMENTOS

Agradeço, primeiramente, a Deus por ser meu refugio nos momentos mais difíceis da minha caminhada. Sem Ele eu não chegaria até esse momento.

Agradeço a minha família, que sempre esteve ao meu lado me apoiando e compartilhando comigo desse sonho.

Ao meu co-orientador, professor Dr^o Thiago Magalhães da Silva, que acreditou no meu potencial de crescer e chegar até esse momento. Sem seus ensinamentos e ajuda, com toda certeza não estaria aqui.

A minha orientadora, professora Dr^a Débora Diniz Bezerra, que concedeu a oportunidade de realizar minha pesquisa nesse programa.

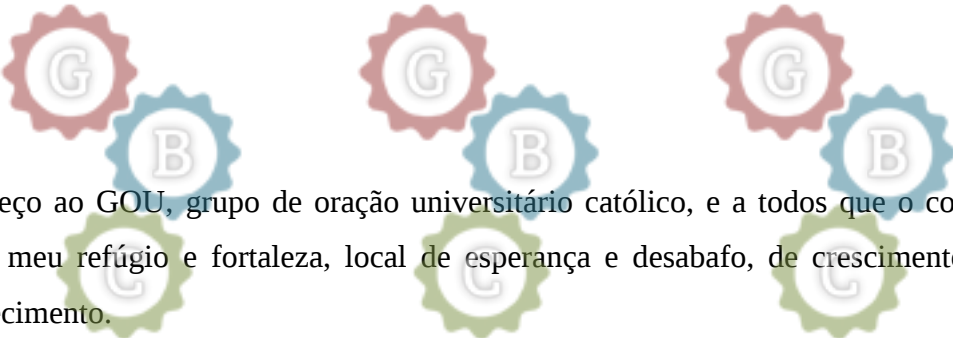
Agradeço aos meus colegas de mestrado que caminharam comigo durante esses dois anos de luta e dedicação, em especial a Tamiões Batista, minha companheira de escrita, a Rebeca Panta e a Jamile Freitas, que compartilharam dias de alegrias e tristezas dessa caminhada com muito bom humor e afeto.

Aos meus amigos, em especial a Taynara Cardoso, que conviveu comigo durante toda essa trajetória, acompanhando de perto as vitórias, angústia, alegrias e tristezas. A Silvana Oliveira que sempre esteve comigo desde a graduação. A Jéssica Paloma, e a nossa pequenina, Valentina, que sempre trouxe luz e alegria para meus dias.

Agradeço também aos meus professores da Pós Graduação, que contribuíram com meu crescimento profissional e aprendizados para a vida. Com vocês, aprendi a ser uma bióloga melhor.

A toda equipe técnica do Programa, que sempre esteve apostos a ajudar e colaborar quando solicitados.

Aos demais professores que fizeram parte da minha caminhada como bióloga, em especial as professoras Ana Angélica Leal Barbosa e Cláudia Coelho, que foram muito mais que apenas docentes, mas verdadeiras “mães” no meu processo de crescimento, sendo exemplos de pessoas, profissionais e guerreiras na luta. Admiro muito vocês.



Agradeço ao GOU, grupo de oração universitário católico, e a todos que o compõe. Vocês foram meu refúgio e fortaleza, local de esperança e desabafo, de crescimento espiritual e fortalecimento.

Agradeço aos meus colegas de laboratório, Taynara, Alice, Marina e Jamile que compartilharam um pouco dessa jornada.

Ao projeto SCAALA pela colaboração e disponibilização do banco de dados para a realização desse estudo.

A CAPES, pela concessão da bolsa de mestrado.

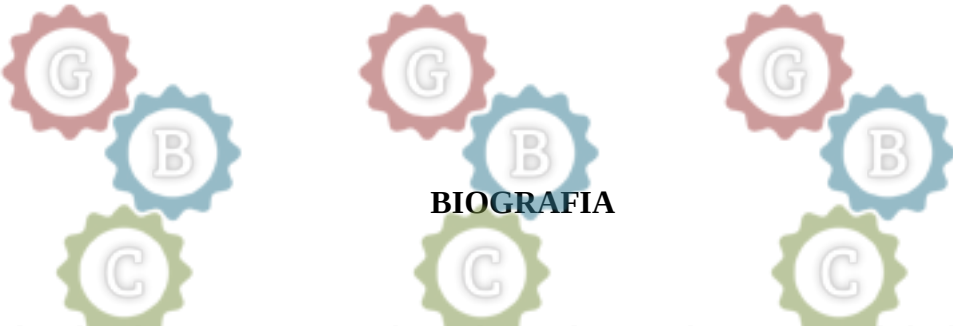
A Universidade Estadual do Sudoeste da Bahia – UESB e ao Programa de Pós- Graduação em Genética, Biodiversidade e Conservação, pela oportunidade de aprendizado.



Programa de Pós-Graduação em Genética, Biodiversidade e Conservação



Programa de Pós-Graduação em Genética, Biodiversidade e Conservação



BIOGRAFIA

Jucineide Silva de Sena Reis, nascida no dia 09 de maio de 1990, na cidade de Jequié-BA, filha de Juvenal Pereira de Reis Junior e Neide Silva de Sena Reis. Conclui o Ensino Médio no Colégio Estadual Fernando Presídio no ano de 2007 e ingressei na Universidade Estadual do Sudoeste da Bahia – UESB no ano seguinte, fazendo parte da turma 2008.1 do Curso de Licenciatura em Ciências Biológicas, concluído o curso no ano de 2013. Durante os anos de estudo na Universidade, me apaixonei pela área da saúde, em especial vinculada à genética, porém dediquei a maior parte do curso em ampliar e exercer a prática da docência, meta que atingi trabalhando antes e após a conclusão do curso no Colégio Estadual Fernando Presídio (onde estudei), no Projeto Universidade para Todos e no Colégio Estadual Edilson Freire. Ao final do curso, não contente com minha experiência na Universidade resolvi retornar para cursar o Bacharelado em Ciências Biológicas, com ênfase em Genética, um desejo antigo. Durante esse período, trabalhei como pesquisadora na área de Educação Ambiental, conhecendo e identificando experiências ambientais na região do Sudoeste da Bahia. No entanto, nenhuma outra área fez minha paixão pela saúde diminuir, tendo dentro dela uma afinidade especial pela microbiologia e pela genética. Assim, no início de ano de 2017, almejei uma vaga no Mestrado do Programa de Pós Graduação em Genética, Biodiversidade e Conservação da UESB, para isso, juntamente com o professor Thiago Magalhães, apresentei nosso projeto de mestrado a professora Débora Diniz, que abraçou nossa pesquisa e nos deu suporte perante o programa. Após a experiência do Mestrado pretendo seguir estudando para o doutorado, possivelmente na área de Imunologia ou Microbiologia.

Programa de Pós-Graduação em Genética, Biodiversidade e Conservação

Genética, Biodiversidade e Conservação



Programa de Pós-Graduação em Genética, Biodiversidade e Conservação

Genética, Biodiversidade e Conservação



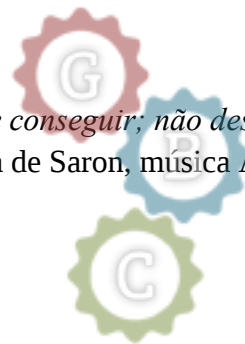
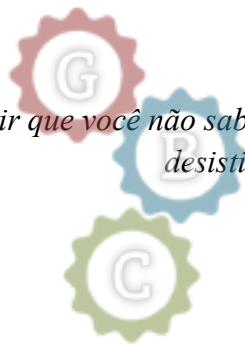
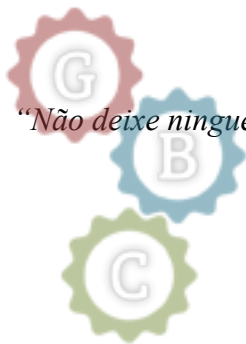
Programa de Pós-Graduação em Genética, Biodiversidade e Conservação



Programa de Pós-Graduação em Genética, Biodiversidade e Conservação

“O H. pylori também traz benefícios para os humanos (...) a erradicação maciça dessa bactéria está por trás da epidemia de obesidade e do aumento de casos de asma e de refluxo”. Martin Blaser, professor da Universidade de Nova York.

“Não tenho razão para ver uma discordância entre aquilo, que sei como cientista que passa o dia inteiro estudando o genoma humano, e aquilo, que creio como alguém que presta muita atenção ao que a Bíblia me ensinou sobre Deus e sobre Jesus Cristo (...) A noção de que você deve escolher entre um e outro é um mito terrível que tem sido proposto, e que muitas pessoas têm aceito sem real oportunidade de examinar a evidência.” Francis Sellers Collins, geneticista, ex-diretor do Projeto Genoma Humano.



“Não deixe ninguém insistir que você não sabe e pode conseguir; não desista de nunca desistir.” Rosa de Saron, música Acenda a Luz.

Programa de Pós-Graduação em Genética, Biodiversidade e Conservação



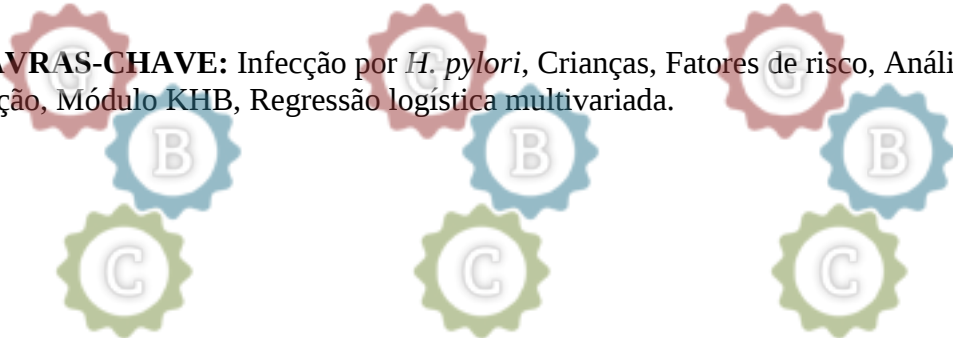
RESUMO

Programa de Pós-Graduação em Genética, Biodiversidade e Conservação

Genética, Biodiversidade e Conservação

Na década de 80, Warren e Marshall (1983) relataram a presença de bacilos curvos em forma de S, associados ao epitélio superficial, em amostras de biópsias gástricas. Alguns anos depois, Goodwin e Armstrong (1990) reclassificaram esses bacilos como *Helicobacter pylori*. Desde então diversos estudos sobre o *H. pylori* foram publicados. Os seres humanos são os únicos hospedeiros naturais do *H. pylori*. A aquisição do *H. pylori* ocorre particularmente nos primeiros anos de vida. Fatores de risco socioeconômicos e ambientais como baixa renda, baixa escolaridade dos pais, alta aglomeração familiar e a ausência de vaso sanitário ou a presença dele sem descarga foram associadas ao aumento da soroprevalência da infecção, principalmente em países em desenvolvimento. A raça/etnicidade tem sido implicada como um fator associado à soroprevalência para o *H. pylori* em alguns estudos, sendo esta e a ancestralidade biogeográfica variáveis correlacionadas. Recentemente, associações positivas e independentes entre a proporção de ancestralidade individual africana e a soropositividade para o *H. pylori* foram reportadas. Baseado nesses dados este estudo teve como objetivo estudar a relação entre a proporção de ancestralidade individual africana e a infecção por *H. pylori* em uma coorte de crianças entre 4-11 anos, do município de Salvador, Bahia, pertencentes ao projeto SCAALA, que realiza estudos de base populacional em crianças residentes em áreas urbanas periféricas, nessa cidade. Para isso, foram realizadas análises estatísticas por meio de modelos de regressão logística multivariada e análise de mediação. Foi observado que a ancestralidade africana individual foi positivamente associada à soroprevalência para infecção no modelo ajustado apenas para sexo e idade e se manteve significativa no modelo ajustado para co-variáveis socioambientais reportadas na literatura como associadas à soroprevalência da infecção por *H. pylori* nesta faixa etária. Além disso, as análises de mediação demonstraram que menos de 10% da proporção do efeito total da ancestralidade africana individual sobre a soroprevalência para infecção por *H. pylori* foi explicada por fatores como renda, não pavimentação e aglomeração domiciliar. Por fim, conclui-se que a ancestralidade africana individual foi positivamente e independentemente associada à soroprevalência para *H. pylori* na população analisada. Isso sugere que fatores genéticos subjacentes a esse componente da ancestralidade biogeográfica possam estar implicados no risco de aquisição dessa infecção. Esse é o primeiro estudo dessa natureza conduzido para uma população altamente miscigenada de um grande centro urbano latino-americano.

PALAVRAS-CHAVE: Infecção por *H. pylori*, Crianças, Fatores de risco, Análise de mediação, Módulo KHB, Regressão logística multivariada.



Programa de Pós-Graduação em Genética, Biodiversidade e Conservação

Genética, Biodiversidade e Conservação



ABSTRACT

Programa de Pós-Graduação em Genética, Biodiversidade e Conservação

Genética, Biodiversidade e Conservação

In 1983, Warren and Marshall reported the presence of S-shaped curved bacilli associated with the superficial epithelium in gastric biopsy specimens. A few years later, Goodwin and Armstrong (1990) reclassified these bacilli as *Helicobacter pylori*. Since then several studies on *H. pylori* have been published. Humans are the only natural hosts of *H. pylori*. The acquisition of *H. pylori* occurs particularly in the first years of life. Socioeconomic and environmental risk factors such as low household income, low schooling of parents, high crowding and the absence of a toilet or the presence of no flush toilet were associated with an increase in the seroprevalence of infection, especially in developing countries. Race / ethnicity has been implicated as a factor associated with *H. pylori* seroprevalence in some studies, being it and biogeographic ancestry variables correlated. Recently, positive and independent associations between the proportion of African individual ancestry and *H. pylori* seropositivity were reported. Based on these data, this study aimed to evaluate the relationship between the proportion of individual African ancestry and *H. pylori* infection in a cohort of children aged 4-11 years, from the city of Salvador, Bahia, belonging to the SCAALA project, which carries out population-based studies on children living in peripheral urban areas in this city. For this, statistical analyses were performed using multivariate logistic regression models and mediation analysis. It was observed that the individual African ancestry was positively associated with seroprevalence for infection in the model adjusted only for sex and age and remained significant in the model adjusted for socioenvironmental covariates reported in the literature as associated to the seroprevalence of *H. pylori* infection in this age group. In addition, mediation analysis demonstrated that less than 10% of the effect of the individual African ancestry on *H. pylori* infection was explained by factors such as household income, absence of street paving and crowding. In conclusion, individual African ancestry was positively and independently associated with *H. pylori* seroprevalence in the analyzed population. This suggests that genetic factors underlying this component of biogeographical ancestry may be implicated in the risk for this infection. This is the first such study conducted for a highly mixed population of a large Latin American urban center.

KEYWORDS: *H. pylori* infection, Children, Risk factors, Mediation analysis, KHB module, Multivariate logistic regression.



Programa de Pós-Graduação em Genética, Biodiversidade e Conservação

Genética, Biodiversidade e Conservação

LISTA DE FIGURAS

REVISÃO DE LITERATURA

Figura 01: Amostras de biópsias gástricas adaptadas de Warren e Marshall (1983). a) Bacilos curvos no epitélio gástrico. b) Micrografia de corte fino mostrando bactérias em espiral na superfície de uma célula mucosa. (barra = 1µm)18

Figura 02: *Helicobacter pylori* in vitro, adaptado de Goodwin e Armstrong (1990). O organismo em forma de bastão exibe quatro flagelos unipolares19

CAPÍTULO 1

Figure 1: Selection of study population.....52

Figure 02: Conceptual models for *H. pylori* infection. (A) Indirect effect: bc; direct effect: a; total effect: bc + a (B, C and D) Indirect effect: bc + de; Direct effect: a; Total effect: bc + de + a.....52

Supplementary Figure 1: Distribution of median values of individual African ancestry according to *H. pylori* infection status.....56



LISTA DE TABELAS

CAPÍTULO 1

Table 1: Sociodemographic and environmental variables according to *H. pylori* infection status (n= 1046).....50

Table 2: Odds Ratio of *H. pylori* infection according to the increased proportion by 10% of individual African ancestry (n = 1,046).....51

Table 3: Odds Ratio of *H. pylori* infection according to the increased proportion by 10% of individual African ancestry in children aged ≥ 6 years old (n = 646).....51

Table 4: Total, indirect and direct effect of African individual ancestry on *H. pylori* infection risk. (n = 1046).....51

Supplementary Table 1: Comparison between individuals included and excluded from the study.....53

Supplementary Table 2: Odds Ratio of *H. pylori* infection according to tertiles of individual African ancestry (n = 1,046).....54

Supplementary Table 3: Odds Ratio of *H. pylori* infection according to tertiles of individual African ancestry in children aged ≥ 6 years old (n = 641).....55





LISTA DE ABREVIATURAS, SIGLAS E SÍMBOLOS

CIDACS/FIOCRUZ – Centro de Integração de Dados e Conhecimentos para a Saúde/Fundação Oswaldo Cruz

DCB – Departamento de Ciências Biológicas

DP – Desvio padrão

ELISA – Ensaio de Imunoabsorção Enzimático

EPIGEN-BRASIL – Epidemiologia Genômica de Doenças Complexas em Coortes Brasileiros Baseados na População (*Genomic Epidemiology of Complex Diseases in Population-based Brazilian Cohorts*)

GWAS – *Genome Wide Association Study*

HGDP – Projeto de Diversidade do Genoma Humano (*Human Genome Diversity Project*)

IC – Intervalo de Confiança (*confidence intervals*)

ICS – Instituto de Ciências da Saúde

IgG – Imunoglobulina

IL – Interleucina

KHB – método Karlson-Holm-Breen

OR – Razão de chances (*Odds ratio*)

PPGGBC – Programa de Pós-Graduação em Genética, Biodiversidade e Conservação

SCAALA – Mudanças sociais asma e alergia na América Latina (*Social Changes Asthma and Allergy in Latin America*)

SNP – Polimorfismo de Nucleotídeo Único (*single-nucleotide polymorphisms*)

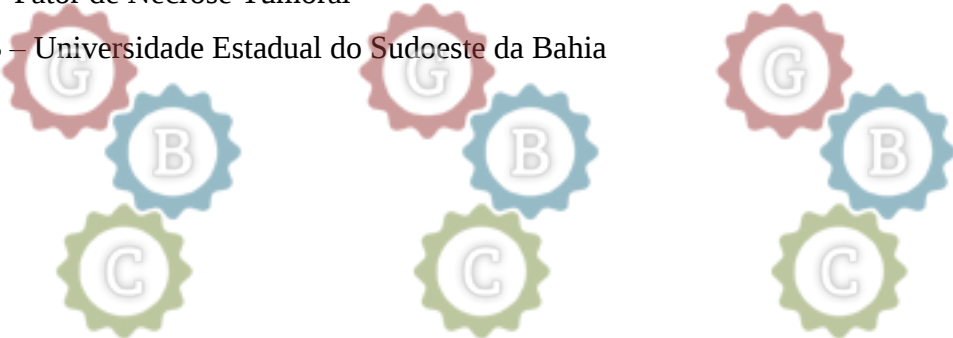
software ADMIXTURE – Estimativa baseada em modelos de ancestralidade em indivíduos não relacionados

software REAP – Estimativa de indivíduos relacionados em populações miscigenadas

TLR – receptor *toll-like*

TNF – Fator de Necrose Tumoral

UESB – Universidade Estadual do Sudoeste da Bahia



SUMÁRIO

RESUMO

ABSTRACT

LISTA DE FIGURAS

LISTA DE TABELAS

LISTA DE ABREVIATURAS, SIGLAS E SÍMBOLOS

INTRODUÇÃO16

REVISÃO DE LITERATURA18

1. *HELICOBACTER PYLORI*18

1.1 Características18

1.2 Doenças associadas à infecção pelo *H. pylori*20

2. FATORES DE RISCO PARA A INFECÇÃO PELO *H. PYLORI*20

2.1 Fatores de risco socioeconômicos e ambientais20

2.2 A Etnicidade como fator de risco para a infecção pelo *H. pylori*21

3. INTERAÇÕES NA EVOLUÇÃO ENTRE PARASITA – HOSPEDEIRO22

3.1 Interações genéticas e processo infeccioso22

3.2 Co-evolução entre o parasita e o hospedeiro23

OBJETIVOS25

OBJETIVO GERAL25

OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....25

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS26

CAPÍTULO 132

• ABSTRACT33

• INTRODUCTION34

• MATERIAL AND METHOD35

• RESULTS39

• DISCUSSION41

• ACKNOWLEDGEMENTS43

• CONFLICT OF INTEREST43

• REFERENCES44

• SUPPLEMENTAL CONTENT50

CONSIDERAÇÕES FINAIS57

INTRODUÇÃO

O *Helicobacter pylori* é uma bactéria gram-negativa descrita por Marshall e Warren na década de 80. A descoberta e os estudos que comprovaram a ação dessa bactéria no desenvolvimento de doenças gástricas proporcionou a esses pesquisadores o Nobel de Fisiologia e Medicina no ano de 2005. O *H. pylori* é um bacilo espiralado em forma de S, multiflagelado, que coloniza a mucosa gástrica dos seres humanos. Estima-se que cerca de 50% da população mundial seja infectada pelo *H. pylori*, a grande maioria em países em desenvolvimento, como o Brasil. Holcome (1992) relatou que possivelmente toda a população africana esteja infectada pelo *H. pylori*, porém as taxas de doenças gástricas grave nessa população são baixas, o que ele descreveu como “o Enigma Africano”.

A aquisição da bactéria ocorre durante a infância e permanece no organismo durante toda a vida do indivíduo se não houver tratamento, já que não se tem relato de erradicação espontânea da bactéria pelo organismo. Entender os fatores que levam ou não ao desenvolvimento de doenças graves nos indivíduos infectados tem sido objeto de estudo de vários pesquisadores. Diversos fatores de risco para a aquisição do *H. pylori* foram descritos na literatura, sendo os mais comumente relatados: presença de infecção nas mães, alta aglomeração familiar, baixa renda, banheiros inadequados e condições de saneamento precárias. Diferentes estudos indicam que os fatores de virulência, que é a capacidade de produzir uma proteína associada à citotoxinas, estão relacionados ao desenvolvimento de lesões graves no hospedeiro e, consequentemente, doenças gástricas como úlcera péptica e câncer gástrico (Labigne e Reuse, 1996). Ladeira *et al.* (2003) relataram que as cepas *cagA*⁺ induzem níveis mais altos de expressão de citocinas, enquanto outros estudos indicam que essas cepas *cagA*⁺ tem maior capacidade de promover câncer gástrico (Blaser e Berg, 2001). Adicionalmente, o genótipo *vacA s1/m1* produz grande quantidade de toxina que estão associadas a maior risco de danos às células epiteliais (Atherton *et al.*, 1999).

O *H. pylori* co-evoluiu com os seres humanos, fato evidenciado ao se analisar a filogeografia e a migração de ambas as espécies. Le Souëf *et al.* (2006) enfatizam que forças seletivas podem ter atuado na distribuição diferencial das frequências alélicas em populações humanas, incluindo variantes em genes relacionados à resposta imunológica a diferentes agentes infecciosos, possibilitando assim uma interação entre parasita-hospedeiro.

Estudos identificaram uma associação positiva entre a soroprevalência para a infecção por *H. pylori* e a etnia afro-americana, o que levou ao questionamento se a ancestralidade

africana poderia ser um fator de risco para a infecção. Epplein *et al.* (2011) constataram um aumento de duas a seis vezes na soropositividade para a infecção por *H. pylori* associados à raça/cor afro-americana, ancestralidade biogeográfica africana e ao estilo de vida dos indivíduos. Essa descoberta abriu caminhos para novas investigações e questionamentos sobre como a ancestralidade africana influencia a soroprevalência para a infecção por *H. pylori* e se isso ocorre em outras populações mundiais.

A colonização do Brasil foi marcada por diversos fatores que contribuíram para a formação de uma população miscigenada. Entre as principais etnias que povoaram o país destacam-se: a africana, europeia e ameríndia. A região nordeste, devido ao seu processo histórico, voltado para a agricultura nos primeiros séculos de colonização, recebeu uma grande leva de indivíduos africanos, que eram trazidos como escravos. Em decorrência disso, atualmente a região apresenta os maiores índices da população negra e parda do país. A cidade de Salvador, capital do estado da Bahia é considerada a capital mais “negra” do país com cerca de 80% da população de etnia negra ou parda (Barreto *et al.*, 2006). Devido a essas características, Salvador é uma cidade propícia para a realização de estudos que busquem avaliar o efeito da ancestralidade africana individual sobre diferentes desfechos de interesse para a saúde.

O SCAALA (*Social Changes, Asthma and Allergy in Latin America*), grupo de estudo de base populacional que realiza pesquisas relacionadas à asma e alergias em crianças, desde a década de 90, juntamente com o projeto EPIGEN-BRASIL (Epidemiologia Genômica de Coortes Brasileiras) estimaram a ancestralidade de cerca de 1.400 crianças residentes em Salvador. Nessa mesma população de estudo, Dattoli *et al.* (2010) realizaram uma investigação sobre fatores de risco socioambientais associados a soroprevalência para a infecção por *H. pylori*, observando uma prevalência do IgG anti-*H. pylori* de 28,7%. Esses dados nos permitiram analisar a relação entre a ancestralidade biogeográfica individual e a aquisição da infecção por *H. pylori* na infância, através da mensuração da proporção do efeito da ancestralidade africana sobre o risco de infecção por *H. pylori* e quanto desse efeito é explicado por fatores de risco sociodemográficos e ambientais. Esse é o primeiro estudo dessa natureza conduzido para uma população altamente miscigenada latino-americana.

REVISÃO DE LITERATURA

1. *HELICOBACTER PYLORI*

1.1 Características

Na década de 80, Warren e Marshall (1983) relataram a presença de bacilos curvos em forma de S, associados ao epitélio superficial, em amostras de biópsias gástricas (Figura 01). Esses microrganismos eram abundantes, principalmente em pacientes que possuíam inflamações gástricas. Na ausência de inflamação essas bactérias eram raras. Os bacilos foram encontrados em toda extensão do estômago, porém, foram observados de forma mais consistente no antro gástrico. Esses pesquisadores enfatizaram que o estômago não era um órgão estéril e sem microbiota permanente, como se acreditava. Eles demonstraram que existiam bactérias em número suficiente para serem vistas em microscopia de luz e, que esses microrganismos estavam intimamente associados com diversas doenças gástricas. Graças as suas descobertas e seus estudos sobre o papel da *Helicobacter pylori* no desenvolvimento de doenças gástricas Warren e Marshall foram laureados com o Prêmio Nobel de Fisiologia e Medicina de 2005 (MLA style, 2005).

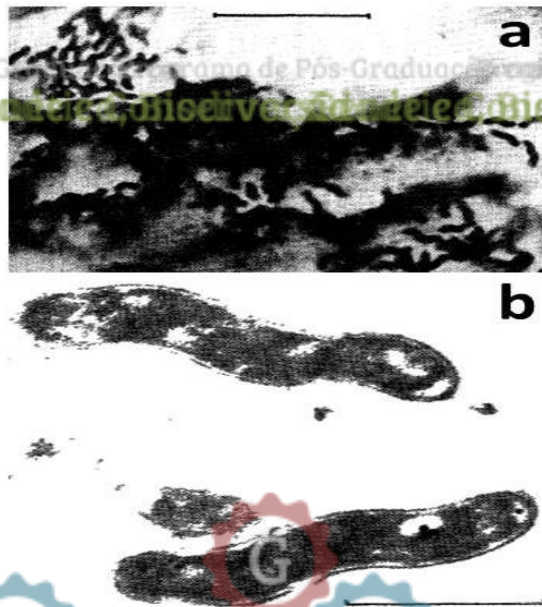


Figura 01: Amostras de biópsias gástricas adaptadas de Warren e Marshall (1983). a) Bacilos curvos no epitélio gástrico. b) Micrografia de corte fino mostrando bactérias em espiral na superfície de uma célula mucosa. (barra = 1µm).

O *H. pylori* é uma bactéria gram-negativa, uréase positiva, microaerofílica, com crescimento lento em meio de cultura ágar chocolate úmido a 37°C e corada pelo método de prata de Warthin-Starry (Warren e Marshall, 1983; Goodwin e Armstrong, 1990). Inicialmente foi classificado como *Campylobacter* (Warren e Marshall, 1983), porém, após estudos mais detalhados foi reclassificado como *Helicobacter pylori* (Goodwin e Armstrong, 1990). Através da microscopia eletrônica pode-se observar que o *H. pylori* é um organismo unipolar, de curvas sinuosas ou espiraladas, multiflagelado, com extremidades arredondadas, medindo cerca de 0,5-1,0 µm de largura e 2,5-4,0 µm de comprimento (Goodwin e Armstrong, 1990) (Figura 02).

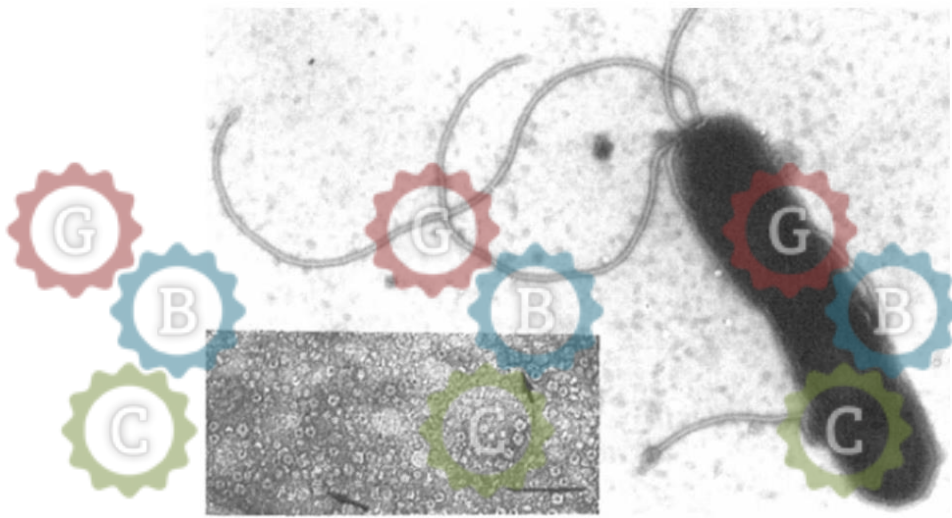


Figura 02: *Helicobacter pylori* in vitro, adaptado de Goodwin e Armstrong (1990). O organismo em forma de bastão exhibe quatro flagelos unipolares.

Os únicos hospedeiros naturais do *H. pylori* são os seres humanos (Lee, 1994). Esse patógeno desempenha um papel crítico no processo inflamatório que desenvolve a ulceração péptica e o câncer gástrico (Parsonnet *et al.*, 1991; Blaser e Berg, 2001). No entanto, a infecção pelo *H. pylori* é assintomática na maioria das pessoas, sem apresentar manifestações clínicas (Dooley *et al.*, 1989; Blaser, 1993), o que demonstra que a infecção não é o único fator para o desenvolvimento de doenças graves, sendo necessários cofatores ambientais e genéticos nesse processo (Parsonnet *et al.*, 1991; Lee, 1994).

A aquisição do *H. pylori* ocorre particularmente nos primeiros anos de vida, mas sugestivamente nos dois primeiros anos (Rothenbacher *et al.*, 2000). Porém, a não realização da validação dos métodos para populações pediátricas pode levar a subestimação do valor final de soroprevalência observado para *H. pylori* (Tasch *et al.*, 1999). O contato direto entre seres humanos é a principal via de transmissão do *H. pylori* (Queiroz e Luzzza, 2006), sendo os

principais meios de aquisição as vias de transmissão oral-oral e fecal-oral (Lee, 1991; Queiroz e Luzzza, 2006). As condições de vida, em especial a alta aglomeração domiciliar, são determinantes no processo de aquisição da bactéria (Mitchell *et al.*, 1992; Rodrigues *et al.*, 2004; Muhsen *et al.*, 2006). Evidências demonstram que a transmissão intrafamiliar é considerada o principal meio de aquisição do *H. pylori* durante a primeira infância (Tindberg *et al.*, 2001; Queiroz *et al.*, 2006).

1.2 Doenças associadas à infecção pelo *H. pylori*

O processo inflamatório crônico ocasionado pela infecção por *H. pylori* é associado ao surgimento de ulceração péptica e câncer gástrico, sendo também um importante fator de risco no desenvolvimento de adenocarcinomas (Blaser, 1993). O *H. pylori* contribui com a patogênese de 95% das úlceras duodenais e cerca de 70% de todas as úlceras gástricas, (Blaser, 1993; Lee, 1994). Além disso, a infecção foi associada à cerca de 35% a 55% dos casos de câncer gástrico (Forman *et al.*, 1991).

A infecção pelo *H. pylori* não é o único fator para o desenvolvimento de doenças graves (Lee, 1994). Ao analisar como a infecção pelo *H. pylori* e seus fatores de virulência influenciam a regulação da carcinogênese gástrica, Franco *et al.* (2008), relataram que os fatores de virulência da *H. pylori* desempenham um papel crítico na carcinogênese, sendo os fatores *cagA* e *oipA* mediadores no desenvolvimento do câncer gástrico.

2. FATORES DE RISCO PARA A INFECÇÃO PELO *H. PYLORI*

2.1 Fatores de risco socioeconômicos e ambientais

Fatores de risco socioeconômicos e ambientais são associados com o aumento da soroprevalência da infecção pelo *H. pylori* (Lee, 1994). A prevalência aumenta com a idade, desde o nascimento até a adolescência (Mitchell *et al.*, 1992; Ashorn *et al.*, 1995; Ertem *et al.*, 2003). Fatores intradomiciliares como a presença de mãe e irmãos mais velhos soropositivos para *H. pylori* (Glynn *et al.*, 2002; Dattoli *et al.*, 2010) são considerados fatores determinantes para a aquisição da infecção (Mitchell *et al.*, 1992; Tindberg *et al.*, 2001). Além disso, condições socioeconômicas como: baixa renda (Klein *et al.*, 1991; Moraes e Silva, 2003), baixa escolaridade dos pais (Malaty *et al.*, 2001; Moraes e Silva, 2003; Tkachenko *et al.*,

2007; Jafri *et al.*, 2010) e alta aglomeração familiar (McCallion *et al.*, 1996; Saat *et al.*, 1996; Perri *et al.*, 1997; Malaty *et al.*, 2001; Muhsen *et al.*, 2006) foram associadas ao aumento da soroprevalência da infecção, principalmente em países em desenvolvimento.

As condições higiênicas são fatores de risco para soroprevalência para a infecção do *H. pylori* tanto no âmbito intra-, como no peridomiciliar. A ausência de vaso sanitário ou a presença dele sem descarga foi apontado como importante fator de risco ambiental intradomiciliar que contribui no aumento da prevalência da infecção pelo *H. pylori* (Moraes e Silva, 2003; Dattoli *et al.*, 2010). Entre os fatores de risco ambientais peridomiciliares a localização da casa em uma rua não pavimentada foi associada positivamente com a soroprevalência para a infecção (Dattoli *et al.*, 2010).

A prática de amamentação durante os primeiros meses de vida desempenha um papel protetor contra a aquisição da infecção pelo *H. pylori* (Ertem *et al.*, 2003). A amamentação foi associada negativamente com a infecção ($p < 0,05$), porém, ao se estratificar para o status socioeconômico foi observado que o papel protetor da amamentação ocorre apenas nas classes socioeconômicas mais baixas ($p = 0,007$) (Ertem *et al.*, 2003).

2.2 A Etnicidade como fator de risco para a infecção pelo *H. pylori*

A raça/etnicidade tem sido implicada como um fator associado à soroprevalência para o *H. pylori* em alguns estudos. Nos Estados Unidos, por exemplo, um estudo observou que a prevalência para infecção por *H. pylori*, ajustada por idade foi substancialmente maior entre negros não-hispânicos (52,7%) e mexicanos-americanos comparativamente aos euroamericanos (Everhart *et al.*, 2000). Outro estudo verificou que as taxas de prevalência para infecção por *H. pylori* foram maiores em homens negros (53,3%) e hispânicos (48,1%) do que em homens brancos não-hispânicos (8,2%) (Nguyen *et al.*, 2015). Ao se analisar apenas indivíduos de etnia hispânica notou-se uma prevalência maior (30,3%) do que os não-hispânicos (9,2%) (Long Parma *et al.*, 2017). No Brasil, Santos *et al.* (2005) observaram uma associação significativa entre a infecção pelo *H. pylori* e a cor da pele não branca em indivíduos adultos, mesmo após o ajuste para características socioeconômicas, idade e sexo.

A etnia já havia sido apontada como fator de risco para a infecção pelo *H. pylori*. Lee *et al.* (1994) verificaram que existia grande diferença na prevalência da infecção pelo *H. pylori* entre grupos étnicos em diferentes sociedades, citando principalmente que os americanos negros tinham taxas maiores de incidência da infecção do que os brancos, e que os

australianos descendentes do sul europeu apresentam taxa de infecção muito maior do que os de descendência anglo-saxônica e celta.

Estudos com crianças observaram padrões similares aos previamente relatados. Ao analisar crianças com faixa etária entre 6–19 anos foi observado um risco de infecção por *H. pylori* significativamente maior entre os indivíduos afroamericanos em relação aos euramericanos (Staat *et al.*, 1996). O estudo de coorte em crianças de uma comunidade biracial observou uma taxa de infecção quatro vezes maior entre as crianças negras do que entre as brancas ($P < 0.001$) (Malaty *et al.*, 1999).

Associações positivas e independentes entre a proporção de ancestralidade individual africana e a soropositividade para o *H. pylori* foram reportadas em estudos realizados para populações norte-americanas (Epplein *et al.*, 2011). Levando em consideração a miscigenação da população brasileira, a cor (raça/etnia) pode ser um fraco preditor para determinar a ancestralidade individual (Parra *et al.*, 2003). A raça/etnicidade e a ancestralidade biogeográfica são variáveis correlacionadas, embora a magnitude dessa relação varie entre diferentes populações (Shriver *et al.*, 2003). Tais fatores devem ser levados em consideração, quando a interpretação da associação entre raça/cor e *H. pylori* for um *proxy* para a relação entre ancestralidade africana e a infecção pelo *H. pylori*. No caso específico das populações brasileiras, a ancestralidade biogeográfica pode constituir uma medida mais objetiva e acurada sobre as origens ancestrais de uma pessoa do que a raça/cor auto-declarada (Silva *et al.*, 2018).

3. INTERAÇÕES NA EVOLUÇÃO ENTRE PARASITA – HOSPEDEIRO

3.1 Interações genéticas e processo infeccioso

Genes humanos envolvidos na imunidade e inflamação podem sofrer variações devido a interação genética que ocorre entre o hospedeiro e o parasita. Estes, por vez, exercem forças seletivas que modulam os genes envolvidos nas respostas imune e autoimune de seus hospedeiros (Fumagalli *et al.*, 2009). Essa interação foi importante na evolução humana, pois permitiu que a espécie se adaptasse e permanecesse no ambiente. Em contrapartida os parasitas, ainda são considerados uma das principais causas de morte na espécie humana.

Na seleção induzida pelo parasita, espera-se que um ou mais alelos estejam associados à modulação da suscetibilidade a agentes infecciosos. Uma forma de identificar essas

variantes no genoma é examinar correlações entre a variabilidade genética e a riqueza de patógenos, que é uma medida adequada e muito eficaz para estimar a pressão seletiva exercida por agentes infecciosos, pois captura melhor as assinaturas deixadas pela adaptação a patógenos específicos durante eventos recentes na evolução humana (Fumagalli *et al.*, 2009; Fumagalli *et al.*, 2011).

A variação genética humana entre diferentes populações é moldada por fatores como a adaptação a ambientes locais e a seleção de patógeno, principal fator responsável pela adaptação local. Esses fatores afetam a distribuição da variação genética de um grande número de genes, uma vez que, cerca de 100 genes relacionados ao sistema imune mostraram uma correlação forte entre as frequências alélicas e o ambiente patogênico (Fumagalli *et al.*, 2011).

Variações em polimorfismos genéticos humanos contribuem para aquisição da infecção pelo *H. pylori* e o aumento de doenças gástricas mais severas. Ao se analisar a associação da prevalência da infecção por *H. pylori* com 16 polimorfismos entre etnias diferentes, observou-se uma considerável variabilidade para a frequência desses polimorfismos entre essas etnias, sendo que alguns deles foram significativamente associados com a infecção pelo *H. pylori* (Schmidt *et al.*, 2011). Por sua vez, o estudo de Mayerle *et al.* (2013), para identificação de loci genéticos associados soropositividade para infecção por *H. pylori* através de método de GWAS (*Genome Wide Association Study*,) identificaram dois loci associados à soroprevalência de *H. pylori*: o receptor *toll-like* (TLR) (rs10004195; $P = 1,4 \times 10^{-18}$) e o FCGR2A (rs368433; $P = 2,1 \times 10^{-8}$).

3.2 Co-evolução entre o parasita e o hospedeiro

Evidências genéticas demonstram que o sistema imunológico humano sofreu processos adaptativos diversificados entre indivíduos e populações distintas, existindo evidências de que o mesmo adaptou-se geneticamente para melhorar a sobrevivência em regiões climáticas amplas (Le Soüef *et al.*, 2000).

Le Soüef *et al.*, (2006) sugerem que genes que apresentam padrões sistemáticos de diferenças nas frequências alélicas entre grupos geograficamente isolados da mesma espécie, podem ter sido influenciados pela Evolução Darwiniana no estabelecimento desses padrões. Diferentes evidências corroboram com essa hipótese ao demonstrarem que a distribuição observada para alelos específicos de interleucina-4 e seu receptor, interleucina-13,

interleucina-10, a cadeia β do receptor de alta afinidade para a imunoglobulina E, o receptor β 1-adrenérgico e a cadeia α do Fator de Necrose Tumoral (TNF), exibe um padrão de variação biogeográfica, o que os torna potenciais candidatos para explicar diferenças inter-étnicas observadas para algumas doenças atuais.

As espécies do gênero *Helicobacter* são, na maioria das vezes, hospedeiras específicas, sugerindo assim, a ocorrência de um processo de co-evolução entre essas bactérias e sua espécie hospedeira (Atherton e Blaser, 2009). Em relação aos seres humanos, foi observado que a diversidade genética das cepas de *H. pylori* diminui na mesma proporção que a dos humanos, quando se distanciam da África Oriental (Linz *et al.*, 2007). A infecção do homem pela *H. pylori* ocorreu a cerca de 100.000 anos atrás. Assim, quando os primeiros seres humanos modernos migraram da África para outros continentes, a cerca de 60.000 anos atrás, eles provavelmente já estavam infectados pelo *H. pylori* e este permaneceu intimamente associado com o hospedeiro humano, mimetizando o processo de diferenciação genética ocorrida para as diferentes populações continentais (Linz *et al.*, 2007; Moodley *et al.*, 2012).



OBJETIVOS

1. OBJETIVO GERAL

— Estudar a relação entre a proporção de ancestralidade individual africana e infecção por *H. pylori* em uma coorte de crianças e adolescentes do município de Salvador, Bahia.

2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Avaliar fatores sociodemográficos e ambientais (condições do intra e peridomicílio) potencialmente associados ao risco de infecção por *H. pylori* na infância.
- Mensurar, por meio de análises de mediação, quanto do efeito da ancestralidade individual africana sobre o risco de infecção por *H. pylori* é mediado por fatores socioeconômicos e variáveis indicativas de condições de habitação e de vida.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. ASHORN, M. MÄKI, M. HÄLLSTRÖM, M. UHARI, M. ÅKERBLOM, H. VIKARI, K. J. MIETTINEN, A. 1995. *Helicobacter pylori* infection in finnish children and adolescents a serologic cross-sectional and follow-up study. Scandinavian Journal of Gastroenterology, vol. 30, no. 9, p. 876–879.
2. ATHERTON, JC. & BLASER, MJ. 2009. Coadaptation of *Helicobacter Pylori* and Humans: Ancient History, Modern Implications. J. Clin. Invest., vol. 119, no. 9, p. 2475–2487.
3. ATHERTON, JC. *et al.* 1999. Simple and accurate PCR-based system for typing vacuolating cytotoxin alleles of *Helicobacter pylori*. J.Clin. Microbiol., vol. 37, no. 9, p. 2979-2982.
4. BARRETO, ML. CUNHA, SS. *et al.* 2006. Risk factors and immunological pathways for asthma and other allergic diseases in children: background and methodology of a longitudinal study in a large urban center in Northeastern Brazil (Salvador-SCAALA study). BMC Pulm Med, vol. 6, no. 15, p.1-5.
5. BLASER, MJ. & BERG, DE. 2001. *Helicobacter pylori* genetic diversity and risk of human disease. J Clin Invest, vol. 107, no. 7, p. 767-773.
6. BLASER, MJ. 1993. *Helicobacter pylori*: microbiology of a “slow” bacterial infection. Trends in Microbiology, vol. 1, no. 7, p. 255–260.
7. DATTOLI, VC. VEIGA, R., DA CUNHA, SS. PONTES-DE-CARVALHO, LC. BARRETO, ML. ALCANTARA-NEVES, NM. 2010. Seroprevalence and potential risk factors for *Helicobacter pylori* infection in Brazilian children. Helicobacter, vol. 15, no. 4, p. 273-278.
8. DOOLEY, CP. COHEN, H. *et al.* 1989. Prevalence of *Helicobacter pylori* infection and histologic gastritis in asymptomatic persons. N Engl J Med., vol. 321, no. 23, p. 1562-1566.
9. EPPLEIN, M. SIGNORELLO, LB. ZHENG, W. PEEK, RMJR., MICHEL, A. WILLIAMS, SM. *et al.* 2011. Race, African ancestry, and *Helicobacter pylori* infection in a low-income United States population. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev., vol. 20, no. 5, p. 826-834.

10. ERTEM, D. HARMANCI, H. PEHLIVANOGLU, E. 2003. *Helicobacter pylori* infection in Turkish preschool and school children: role of socioeconomic factors and breast feeding. Turk J Pediatr., vol. 45, no. 2, p. 114-122.
11. EVERHART, JE. KRUSZON-MORAN, D. PEREZ-PEREZ, GI. TRALKA, TS. MCQUILLAN, G. 2000. Seroprevalence and ethnic differences in *Helicobacter pylori* infection among adults in the United States. J Infect Dis, vol. 181, no. 4, p. 1359-1363.
12. FORMAN, D. NEWELL, DG. *et al.* 1991. Association between infection with *Helicobacter pylori* and risk of gastric cancer: evidence from a prospective investigation. BMJ (Clinical research ed.), vol. 302, no. 6788, p.1302-1305.
13. FRANCO, AT. JOHNSTON, E. KRISHNA, U. YAMAOKA, Y. ISRAE, DA. NAGY, LE. WROBLEWSKI, TA. PIAZUELO, MB. CORREA, P. PEEK, RM Jr. 2008. Regulation of Gastric Carcinogenesis by *Helicobacter Pylori* Virulence Factors. Cancer Research, vol. 68, no. 2, p. 379–387.
14. FUMAGALLI, M. POZZOLI, U. *et al.* 2009. Parasites represent a major selective force for interleukin genes and shape the genetic predisposition to autoimmune conditions. J Exp Med., vol. 206, no. 6, p. 1395-1408.
15. FUMAGALLI, M. SIRONI, M. *et al.* 2011. Signatures of environmental genetic adaptation pinpoint pathogens as the main selective pressure through human evolution. PLoS Genet, vol. 7, no. 11, e1002355.
16. GLYNN, MK. FRIEDMAN, CR. GOLD, BD. KHANNA, B. HUTWAGNER, L. IIHOSHI, N. REVOLLO, C. QUICK, R. 2002. Seroincidence of *Helicobacter Pylori* Infection in a Cohort of Rural Bolivian Children: Acquisition and Analysis of Possible Risk Factors. Clinical Infectious Diseases, vol. 35, no. 9, p. 1059–1065.
17. GOODWIN, CS. ARMSTRONG, JA. 1990. Microbiological aspects of *Helicobacter pylori* (*Campylobacter pylori*). Eur J Clin Microbiol Infect Dis., vol. 9, no. 1, p. 1-13.
18. HOLCOMBE C. 1992. *Helicobacter pylori*: The African enigma. Gut, vol. 33, no. 4, p. 429–431.
19. JAFRI, W. YAKOOB, J. ABID, S. SIDDIQUI, S. AWAN, S. NIZAMI, SQ. 2010. *Helicobacter Pylori* Infection in Children: Population-Based Age-Specific

- Prevalence and Risk Factors in a Developing Country. *Acta Paediatrica, International Journal of Paediatrics*, vol. 99, no. 2, p. 279–282.
20. KLEIN, PD. GRAHAM, DY. GAILLOUR, A. OPEKUN, AR. SMITH, EO. 1991. Water Source as Risk Factor for *Helicobacter Pylori* Infection in Peruvian Children. Gastrointestinal Physiology Working Group. *Lancet*, vol. 337, no. 8756, 1503–1506.
 21. LABIGNE, A. & REUSE, Hde. 1996. Determinants of *Helicobacter pylori* pathogenicity. *Infect Agents Dis.*, vol. 5, no. 4, p. 191-202.
 22. LADEIRA, MSP. SALVADORI, DMF. RODRIGUES, MAM. 2005. Biopatologia do *Helicobacter Pylori*. *Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial*, vol. 39, no. 4, p.335–342.
 23. LE SOUËF, PN. CANDELARIA, P. *et al.* 2006. Evolution and respiratory genetics. *European Respiratory Journal*, vol. 28, no. 6, p.1258-1263.
 24. LE SOUËF, PN. GOLDBLATT, J. *et al.* 2000. Evolutionary adaptation of inflammatory immune responses in human beings. *The Lancet*, vol. 356, no. 9225, p. 242-244.
 25. LEE A. 1994. The microbiology and epidemiology of *Helicobacter pylori* infection. *Scand J Gastroenterol Suppl.*, vol. 201, 2-6.
 26. LEE, A. FOX, JG. OTTO, G. DICK, EH. KRAKOWKA, S. 1991. Transmission of *Helicobacter spp.* A challenge to the dogma of faecal-oral spread. *Epidemiol Infect.*, vol. 107, no. 1, 99-109.
 27. LINZ, B. BALLOUX, F. MOODLEY, Y. MANICA, A. LIU, H. ROUMAGNAC, P. FALUSH, D. *et al.* 2007. An African Origin for the Intimate Association between Humans and *Helicobacter Pylori*. *Nature*, vol. 445, no. 22, p. 915–918.
 28. LONG PARMA, D. MUÑOZ, E. *et al.* 2017. *Helicobacter Pylori* Infection in Texas Hispanic and Non-Hispanic White Men: Implications for Gastric Cancer Risk Disparities. *American Journal of Men's Health*, vol. 11, no. 4, p. 1039-1045.
 29. MALATY, HM. GRAHAM, DY. KLIEN, PD. EVANS, DG. ADAMS, E. EVANS, DJ. 1991. Transmission of *Helicobacter pylori* infection: studies in families of healthy individuals. *Scand J Gast- roenterol*, vol. 26, p. 927–932.
 30. MALATY, HM. LOGAN, ND. GRAHAM, DY. RAMCHATESINGH, JE. 2001. *Helicobacter pylori* infection in preschool and school-aged minority children: effect

of socioeconomic indicators and breast-feeding practices. Clin Infect Dis., vol. 15;32, no. 10, p. 1387-1392.

31. MAYERLE, J. HOED, CMD. GRUSKA, S. VOLZKE, H. TEUMER, A. KUIPERS, EJ.

2013. Identification of Genetic Loci Associated With *Helicobacter Pylori* Serologic Status. JAMA, vol. 309, no. 18, p. 1912–1920.

32. MCCALLION, WA. MURRAY, LJ. BAILIE, AG. DALZELL, AM. O'REILLY, DPJ.

BAMFORD, KB. 1996. *Helicobacter Pylori* Infection in Children: Relation with Current Household Living Conditions. Gut, vol. 39, no. 1, p. 18–21.

33. MITCHELL, HM. LI, YY. HU, PJ. LIU, Q. CHEN, M. DU, GG. et al. 1992.

Epidemiology of *Helicobacter pylori* in southern China: identification of early childhood as the critical period for acquisition. J Infect Dis., vol. 166, no. 1, p. 149-153.

34. MLA style. The Nobel Prize in Physiology or Medicine 2005. Nobel Prize.org. Nobel

Media AB 2019. Fri. 29 Mar 2019. Disponível em: <https://www.nobelprize.org/prizes/medicine/2005/summary/> . Acesso em 29 de março de 2019.

35. MOODLEY, Y. LINZ, B. BOND, RP. NIEUWOUDT, M. SOODYALL, H.

SCHLEBUSCH, CM. BERNHOFT, S. et al. 2012. Age of the Association between *Helicobacter Pylori* and Man. PLoS Pathogens, vol. 8, no. 5, e1002693.

36. MORAES, MMC. & SILVA, GAPd. 2003. Fatores de risco para infecção pelo

Helicobacter pylori em crianças. Jornal de Pediatria, vol. 79, no. 1, p. 21-28.

37. MUHSEN, K. ATHAMNA, A. ATHAMNA, M. SPUNGIN-BIALIK, A. 2006. Cohen D.

Prevalence and risk factors of *Helicobacter pylori* infection among healthy 3- to 5-year-old Israeli Arab children. Epidemiol Infect., vol. 134, no. 5, p. 990-996.

38. NGUYEN, T. RAMSEY, D. GRAHAM, D. SHAIB, Y. SHIOTA, S. VELEZ, M. et al.

2015. The Prevalence of *Helicobacter pylori* Remains High in African American and Hispanic Veterans. Helicobacter, vol. 20, no. 4, p. 305-315.

39. PARRA, FC. AMADO, RC. LAMBERTUCCI, JR. ROCHA, J. ANTUNES, CM. PENA,

SD. 2003. Color and genomic ancestry in Brazilians. Proc Natl Acad Sci USA., vol. 7;100, no. 1, p.177-182.

40. PARSONNET, J. FRIEDMAN, GD. VANDERSTEEN, DP. CHANG, Y. VOGELMAN, JH. ORENTREICH, N. *et al.* 1991. *Helicobacter pylori* infection and the risk of gastric carcinoma. N Engl J Med., vol. 17;325, no. 16, p.1127-1131.
41. PERRI, F. PASTORE, M. LEANDRO, G. CLEMENTE, R. GHOOS, Y. PEETERS, M. *et al.* 1997. *Helicobacter pylori* infection and growth delay in older children. Arch Dis Child., vol. 77, no. 1, p.46-49.
42. QUEIROZ, DMM. & LUZZA, F. 2006. Epidemiology of *Helicobacter pylori* Infection. Helicobacter, vol. 11, p. 1–5.
43. RODRIGUES, MN. QUEIROZ, DM. BEZERRA FILHO, JG. PONTES, LK. RODRIGUES, RT. BRAGA, LL. 2004. Prevalence of *Helicobacter pylori* infection in children from an urban community in north-east Brazil and risk factors for infection. Eur J Gastroenterol Hepatol., vol. 16, no. 2, p. 201-205.
44. ROTHENBACHER, D. INCEOGLU, J. BODE, G. BRENNER, H. 2000. Acquisition of infection in a high-risk population occurs within the first 2 years of life. Journal of Pediatrics, vol. 136, no. 6, p.0744–0748.
45. SANTOS, IS. BOCCIO, J. SANTOS, AS. VALLE, NC. HALAL, CS. BACHILLI, MC. *et al.* 2005. Prevalence of *Helicobacter pylori* infection and associated factors among adults in Southern Brazil: a population-based cross-sectional study. BMC Public Health, vol. 10, vol.5:118.
46. SCHMIDT, HM. HA, DM. *et al.* 2011. Variation in human genetic polymorphisms, their association with *Helicobacter pylori* acquisition and gastric cancer in a multi-ethnic country. J Gastroenterol Hepatol., vol. 26, no.12, p. 1725-1732.
47. SHRIVER, MD. PARRA, EJ. DIOS, S. BONILLA, C. NORTON, H. JOVEL, C. *et al.* 2003. Skin pigmentation, biogeographical ancestry and admixture mapping. Hum Genet., vol. 112, no. 4, p.387-399.
48. SILVA, TM. FIACCONE, RL. KEHDY, FSG. TARAZONA-SANTOS, E. RODRIGUES, LC. COSTA, GNO. FIGUEIREDO, CA. ALCANTARA-NEVES, NM. BARRETO, ML. 2018. Biogeographical Ancestry Is Associated with Socioenvironmental Conditions and Infections in a Latin American Urban Population. SSM - Population Health, vol. 4, p. 301–306.

49. STAAT, MA. KRUSZON-MORAN, D. MCQUILLAN, GM. KASLOW, RA. 1996. A population-based serologic survey of *Helicobacter pylori* infection in children and adolescents in the United States. J Infect Dis., vol. 174, no. 5, p.1120-1123.
50. TASCH, C. WEIGAND, H. JESCH, I. KINDERMANN, A. DEMMEHNAIR, H. KOLETZKO, B. *et al.* 1999. False positive results of the I-Curea breath test in infants and toddlers. Gut, vol. 45(Suppl III), p. A94-A95.
51. TINDBERG, Y. BENGTSSON, C. GRANATH, F. BLENNOW, M. NYREN, O. GRANSTROM, M. 2001. *Helicobacter pylori* infection in Swedish school children: lack of evidence of child-to-child transmission outside the family. Gastroenterology, vol. 121, no. 2, p.310-316.
52. TKACHENKO, MA. BLASHENKOVA, EL. GRAHAM, DY. ZHANNAT, NZ. ISACHENKO, OB. ISACHENKO, SV. & ERMAN, LV. MALATY, HM. 2007. Dramatic Changes in the Prevalence of *Helicobacter Pylori* Infection During Childhood: A 10-Year Follow-up Study in Russia. Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition, vol. 45, no. 4, p.428–432.
53. WARREN, JR. & MARSHALL, B. 1983. Unidentified curved bacilli on gastric epithelium in active chronic gastritis. Lancet, vol. 4, no. 1(8336), p. 1273-1275.

CAPÍTULO 01 – Artigo aceito para publicação no periódico *Helicobacter* (ISSN: 1523-5378) em 25 de AGOSTO de 2019

Relationship between African Biogeographical Ancestry and *Helicobacter pylori* infection in children of a large Latin American urban center

Jucineide Silva de Sena-Reis¹; Débora Diniz Bezerra¹; Camila A. Figueiredo²; Maurício Lima Barreto³; Neuza Maria Alcântara-Neves²; Thiago Magalhães da Silva⁴.

1-Postgraduate Program in Genetics, Biodiversity and Conservation - PPGGBC, State University of Southwest of Bahia - UESB, Jequié, Bahia, Brazil; 2- Institute of Health Sciences, Federal University of Bahia; 3- Center for Integration of Data and Knowledge for Health (CIDACS) / FIOCRUZ; 4-Laboratory of Biology and Human Genetics, Department of Biological Sciences - DCB, UESB, Jequié, Bahia, Brazil

Runnig Head: African Ancestry and *Helicobacter pylori* infection

ABSTRACT

Background and Aim: The relationship between race/ethnicity and *H. pylori* infection has been extensively reported, with a higher prevalence of infection observed in black individuals. Whether such differences are due to genetic factors underlying African ancestry remains to be clarified. In the present study, we evaluated the association between the proportion of individual African ancestry and *H. pylori* infection in a sample of 1046 children living in a large Latin American urban center. **Materials and Methods:** Estimation of individual biogeographical ancestry was based on 370,539 SNPs and performed using the ADMIXTURE software. Multivariate logistic regression models and mediation analysis considering the influence of previously recognized socioenvironmental risk factors to *H. pylori* infection were performed. All analyses were conducted using the statistical package STATA v.14.0. **Results:** Each 10% increase in the proportion of Individual African ancestry was positively and independently associated with *H. pylori* infection in our population (adjusted OR = 1.22, 95% CI = 1.10-1.36, $p < 0.001$). Mediation analysis demonstrated that only 9.23% of the effect of the individual African ancestry on *H. pylori* infection was explained by factors such as household income, the absence of street paving and crowding. **Conclusions:** The results suggest that genetic variants that covariate with African ancestry may explain an important part of the racial differences observed for the prevalence of *H. pylori* infection.

INTRODUCTION

Helicobacter pylori is an S-shaped gram-negative spiral bacillus, mainly found in the gastric antrum of humans, associated with superficial epithelium¹⁻³. It is considered the main risk factor for the development of gastric diseases, such as chronic gastritis¹, duodenal ulcer⁴ and gastric cancer^{5,6}. It is estimated that around 50% of the world population is infected with *H. pylori*, with a higher prevalence being observed in developing countries⁷. In Brazil, the prevalence of *H. pylori* infection reported in studies conducted in different regions of the country varied from 28.7% to 55.8% among children and from 62.9% to 84.7% among adults^{7,8}.

The transmission of *H. pylori* occurs particularly in the first years of life, through the oral-oral and oral-faecal routes, and the living conditions are determinants in this process⁹⁻¹¹. Other possible routes of transmission have been reported. In Peru, *H. pylori* DNA was identified in drink water samples¹². Likewise, in Brazil, Junqueira et al. hypothesized that domestic insects, such as flies, may be related to the transmission of *H. pylori*, due to their feeding and reproduction in fecal material¹³. Intrafamilial transmission is considered the main means of *H. pylori* acquisition during early childhood^{11,14}. Crowding^{8,15}, the presence of *H. pylori* infection in mothers^{16,17}, the presence of older siblings¹⁵⁻¹⁸ and lower socioeconomic status^{8,19,20} are suggested as the major risk factors for *H. pylori* infection. Factors related to intra and peridomiciliary environments, such as the absence of toilet flushing and lack of street paving, were also associated with the acquisition of infection in childhood¹⁶⁻¹⁸. On the other hand, breastfeeding during the first months of life plays a protective role against the acquisition of the infection^{21,22}.

Regarding individual host factors, race/ethnicity has been implicated as a factor associated with *H. pylori* seroprevalence in some studies, with individuals of black race/

ethnicity presenting a higher risk of infection^{23,24}. In a study conducted in the United States, for instance, it was observed that the age-adjusted prevalence for *H. pylori* infection was substantially higher among blacks and Mexican-American compared to Euro-Americans²³. In Brazil, a significantly higher risk of *H. pylori* infection among nonwhite individuals, even after adjustment for socioeconomic characteristics has also been observed²⁵. More recently, positive and independent associations between the proportion of individual African ancestry and *H. pylori* seropositivity have been reported in studies conducted for North American populations²⁴. However, if such ethnic-racial differences are due to genetic factors underlying African ancestry is still an issue to be clarified.

The SCAALA-Salvador (Social Changes, Asthma and Allergy in Latin America) cohort gathers information on a series of socioenvironmental exposures, infections and genome-wide genetic variants for a population of children living in peripheral regions of the city of Salvador, an urban center with a remarkable African contribution to the shape of its present population²⁶. The *H. pylori* seroprevalence observed in this cohort was 28.7%¹⁸. Based on these data, we sought to evaluate the relationship between African biogeographical ancestry and the acquisition of *H. pylori* infection in childhood in this highly admixed Latin American population. Finally, we also aim to quantify the proportion of the effect of African ancestry on the risk of *H. pylori* infection explained by recognized sociodemographic and environmental risk factors.

MATERIALS AND METHODS

Population of study and data collection

The study was conducted with a sample of 1046 children, aged 4-11 years belonging to the SCAALA-Salvador cohort, who lived in poor areas in the city of Salvador, capital of

the State of Bahia, with about 2.5 million inhabitants, the majority (80%) self-reported black or brown. The study population comprises a cohort originally accompanied to assess the impact of a sanitation program on health conditions in childhood. This first study followed three separate cohorts of children aged 0-3 years recruited from poor neighborhoods of the city selected to represent the population without sanitation in Salvador, called sentinel-areas.

A random selection of children living in sentinel-areas was performed in 1997, 2001, and 2003, respectively, totaling about 3000 children. The remaining children of these three original cohorts who were aged 4-11 years in the year 2005 and had complete follow-up information ($n = 1,445$) were selected for the SCAALA-Salvador cohort. In the present study, we considered only individuals with complete data for African ancestry, serological status for *H. pylori* and socioenvironmental variables^{26,27}.

The application of standardized questionnaires answered by parents or guardians of each of the children was performed to collect data on living conditions, sanitation, water supply, neighborhood characteristics and internal family environment, as well as information about individuals such as nutrition and vaccination. Concerning tap water, street paving and household sewage systems, we obtained data from two different timepoints: early life (i.e., < 3 years old) and later childhood (age range, 4–11 years). Blood samples were obtained for different analyses including serological detection of anti-*H. pylori* IgG and genotyping used in the current study^{18,26,27}. Ethical approval for this study was obtained from the Brazilian National Ethical Council, and written informed consent was obtained from the guardian of each child. Moreover, research has been conducted according to the principles outlined in the Declaration of Helsinki.

Variables recognized as associated with *H. pylori* seroprevalence were selected to statistical analyses. The following covariates were considered: sociodemographic variables (age, sex, monthly income, maternal schooling, attendance at day care center and

breastfeeding), intradomiciliary characteristics (crowding, older siblings, and adequate toilets) and peridomiciliary characteristics (street paving, running water and access to the sewage network). Some of these variables were also associated with *H. pylori* infection in the study population¹⁸.

Serological Detection of Anti-*H. pylori* IgG

The presence of specific antibodies against *H. pylori* was investigated by an enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) prepared from blood samples collected in 2005. Detection IgG anti-*H. pylori* was determined by ELISA using a commercially available kit (Diamedix, Miami, FL, USA), following the supplier's instructions. The cut-off point was determined by an index obtained by the ratio of sample absorbance / absorbance of a calibrator (a solution containing human serum or defibrinated plasma, with IgG antibodies weakly reactive with *H. pylori* and 0.1% sodium azide). Values > 1.1 were considered positive¹⁸.

Genotyping and estimation of biogeographical ancestry

Peripheral blood samples were used for DNA extraction with commercial kit (Gentra® Puregene® Blood Kit Qiagen). The samples were genotyped by Illumina (San Diego, California) using the Omni 2.5M platform. Closely related individuals were excluded using the method implemented in the REAP software (Related Estimation in Admixed Populations)²⁸. We considered a pair of individuals as related if the estimated kinship coefficient between them was ≥ 0.1 . This cutoff includes second- degree relatives such as a half-sibling and any closer pair of relatives.

For the estimation of the individual biogeographical ancestry, ADMIXTURE²⁹ software was used, considering a tri-hybrid model without supervision ($k = 3$) based on 370,539 SNPs common to samples from the HapMap, Human Genome Diversity (HGDP) and

the study population. Samples of the HapMap were used in the composition of the external panels: a) 266 Africans (176 Yoruba of Ibadan, Nigeria [YRI] and 90 Luhya of Webuye, Kenya [LWK]); b) 262 Europeans (174 residents of Utah with predominant European ancestry [CEU] and 88 individuals from Tuscany, Italy [TSI]); c) 170 miscegenated individuals (77 Mexicans from Los Angeles, California [MEX] and 83 Southwest African Americans [ASW]). In addition, 93 Native Americans of the HGDP (25 from Pima tribe, 22 from Karitiana, 25 from Surui and 21 from Mayan tribe) were also used as external panels. Genotyping data has been deposited at the European Genome-phenome Archive (EGA, <http://www.ebi.ac.uk/ega/>), which is hosted by the EBI, under accession number EGAS00001001245.

Statistical analysis

The association between the proportion of individual African ancestry and *H. pylori* infection was analyzed using multivariate binary logistic regression models. The socioeconomic and environmental covariates nominally associated with the investigated outcomes were introduced in the multivariate models using the backward method, and the variables that remained statistically significant remained in the final models. Variables usually referred to in the literature as potential confounders, in addition to sex and age, were also maintained in the final models, regardless of statistical significance.

Odds Ratio (OR) measures and their respective 95% confidence intervals were calculated to measure the chance of the investigated outcomes for each 10% increase in the proportion of African ancestry.

Mediation analysis was performed in the KHB module of STATA to assess to what extent the effect of African ancestry on *H. pylori* infection was explained by socioeconomic

and environmental factors. All statistical analyses were performed using STATA version 14.2 (Stata Corporation, College Station, Texas, USA).

RESULTS

The selection criteria of the study population are shown in Figure 1. Significant differences between children included and excluded from the study were observed only for day care attendance, with excluded children having a higher frequency of day care attendance compared to those included in the study (Supplement Table 1).

The general characteristics of the studied population are presented in Table 1. The majority of analyzed children consisted of boys (53.63%) and the mean age was 6.30 years (SD = 1.67). For most children family income was low (52.14%) and less than a third of mothers (32.12%) had completed high school or higher education. From the covariates analyzed according to *H. pylori* infection status significant differences were observed only for household income (OR = 1.61, 95% CI = 1.01 -2.60, $p = 0.036$ and OR = 1.73, 95% CI = 1.13 -2.72, $p = 0.0091$ for the intermediate and lower family income, respectively) and absence of suitable toilets (OR = 1.44, 95% CI = 1.04 -1.99, $p = 0.019$).

The observed seroprevalence of *H. pylori* infection was 27.69%, while the mean proportion of African ancestry was 50.53% (SD = 13.90%). The distribution of the median values of individual African ancestry according to *H. pylori* infection status is shown in Supplementary Figure 1. The mean values of individual African ancestry to *H. pylori* seropositive and seronegative groups were 53.60% (SD = 13.99%) and 49.28 % (DP = 13.65), respectively ($p < 0.0001$, Mann-Whitney U test).

The results of the analyses exploring the association between the proportion of individual African ancestry and *H. pylori* infection are shown in Table 2. Individual African ancestry was positively associated with *H. pylori* infection in the sex and age-adjusted model

(OR = 1, 25; 95% CI = 1.13-1.39, $p < 0.001$). This result remained statistically significant in the models adjusted for sociodemographic factors (OR = 1.23, 95% CI = 1.11 - 1.36, $p < 0.001$), as well in the models including peridomiciliary (OR = 1.22, 95% CI = 1.10-1.36, $p < 0.001$) and intradomiciliary and childhood exposure factors (adjusted OR = 1.22, 95% CI, = 1.10-1.36, $p < 0.001$). Likewise, the association remained statistically significant when a more parsimonious final model was constructed from Model 04 (full model) using the backward method for automatic selection of variables (adjusted OR = 1.25, 95% CI = 1.13-1.38, $p < 0.001$).

Because of the limitations of the serological diagnosis for *H. pylori* infection in younger children, with a significant reduction in the sensitivity and specificity of the test,²⁹ the analyses were also conducted only for the subgroup of children aged > 6 years. The results are shown in Table 3. Similarly to the observed for the global sample, the individual African ancestry remained positively associated with *H. pylori* infection in all the models considered.

When African individual ancestry was categorized according to the tertiles of its continuous distribution to all individuals for which this data was available ($n = 1246$), a higher risk of *H. pylori* infection was observed for the individuals classified in the third tertile compared to those located in the first tertile in all logistic models considered (Supplementary Tables 2 and 3).

The mediation analysis by KHB method was carried out with the purpose of quantifying the proportion of the African ancestry effect on *H. pylori* infection status explained by socioeconomic and environmental factors (Figure 2). As shown in Table 4, only 6.78% of the total effect of individual African ancestry on *H. pylori* infection risk was mediated by household income (Figure 2A). When considering two mediators in the conceptual models tested, the following results were observed: 9.09% of the total effect of individual African ancestry on the risk of *H. pylori* infection was mediated by household

income and condition of restrooms in the household (Figure 2B); 5.23% was mediated by household income and street paving (Figure 2C); and 8.40% was mediated by household income and crowding (Figure 2D).

Programa de Pós-Graduação em Genética, Biodiversidade e Conservação
DISCUSSION

In the present study, we report a positive and independent association between individual African ancestry and *H. pylori* infection in childhood. Furthermore, only a small proportion of the effect of African ancestry on this outcome was explained by socio-environmental factors. To the best of our knowledge, this is the first study conducted in a highly mixed population in a Latin American urban center.

Only two other studies investigated the relationship between the proportion of individual African ancestry and *H. pylori* infection, both conducted for a same US population^{24,30}. The results of these previous studies are in agreement with those found in our population, with the increase in the proportion of individual African ancestry constituting a risk factor for *H. pylori* infection even after adjustment for potential confounders.

Since biogeographical ancestry and race/ethnicity are correlated variables, although the magnitude of this relationship varies among different populations³¹, the association between race/ethnicity and *H. pylori* infection can be interpreted as a proxy for the relationship between African ancestry and *H. pylori*. In this sense, the positive association observed by us in the model adjusted for sex and age was similar to that observed in the study by Staat *et al.*¹⁹, which observed a significantly higher risk of *H. pylori* infection among African Americans compared to Euro Americans aged 6-19 years. Similarly, other studies have also reported an increased risk of *H. pylori* infection among African American individuals^{23,32-34}.

Studies conducted elsewhere have also reported an increase for *H. pylori* infection risk related to the race/ethnicity in different populations ³⁵⁻³⁸. In Latin America, studies investigating this relationship are scarce, despite the admixed composition of its populations resulting in the colonization process. In Brazil, at least two studies in adult populations reported a positive association between non-white skin colour and seroprevalence of *H. pylori* infection ^{25,39}. In a study conducted in a pediatric population in Brazil, a higher prevalence of *H. pylori* infection was also observed among non-white children in relation to white counterparts, although this difference was not significant ⁴⁰.

The results reported herein indicate that genetic factors underlying African ancestry may be implicated in the ethnic-racial differences observed for the prevalence of *H. pylori* infection. In fact, evolutionary genetics studies have suggested the adaptation of the immune system to selective pressures imposed by infectious agents in ancient human environments ^{41,42}. Almost 100 genes related to the immune system showed a strong correlation between allelic frequencies and the pathogenic environment ⁴³. There is a consistent pattern of allelic frequency variation in genes related to the adaptive immune response among humans from different ancestral origins ⁴⁴. These factors could explain the results found here, due to a possible specific adaptation of the immune system of individuals with a higher proportion of African ancestry ^{45,46}. In addition, genetic polymorphisms may contribute to the acquisition of *H. pylori* infection and the increased risk of more severe gastric diseases. Supporting this hypothesis, when analyzing the association of *H. pylori* infection with 34 polymorphisms in 26 genes in a multiethnic population, Schmidt *et al.* ⁴⁷ reported that among the polymorphisms significantly associated with *H. pylori* infection there was marked variability in the distribution of the allelic frequencies among the different ethnic groups considered.

The present study has some limitations. First, it is a cross-sectional analysis, which may lead to the loss of the potential time-dependent effect of some of the analyzed exposures.

Second, the use of the ELISA method does not distinguish between active and prior infection. However, *H. pylori* infection is characterized by being stable over time, being eradicated only by administration of specific antibiotic treatment⁴⁸. Third, the limited sample size may lead to loss of power and accuracy of the associations investigated, especially in the subgroup of older children. Finally, information on important risk factors potentially associated with individual African ancestry, such as the *H. pylori* infection status of the mothers of the children, were not available for this study population.

In conclusion, individual African ancestry was positively and independently associated with *H. pylori* infection in the studied population. This suggests that genetic factors underlying African ancestry may be implicated in the ethnic-racial differences observed for the prevalence of infection by this bacterium. Future studies to be conducted in this population using, for example, the strategy of admixture mapping may contribute to the identification of such genetic variants.

ACKNOWLEDGEMENTS

This work was supported by the Department of Science and Technology (DECIT, Ministry of Health) and National Fund for Scientific and Technological Development (FNDCT, Ministry of Science and Technology), Funding of Studies and Projects (FINEP, Ministry of Science and Technology, Brazil) Project number: 403629/1425411/2750. In addition, financial support for this study was provided by the Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior - Brasil (CAPES) - Finance Code 001.

CONFLICT OF INTEREST

The authors declared no potential conflicts of interest.

AUTHOR CONTRIBUTIONS

JSR and TMS conceived the study. MLB is the cohort coordinator, providing samples and data. JSR wrote the manuscript. All the authors contributed with discussion on the results and on the manuscript. The authors DDB, CAF and NMA-N contributed with data, bioinformatic resources or statistical analyses.

REFERENCES

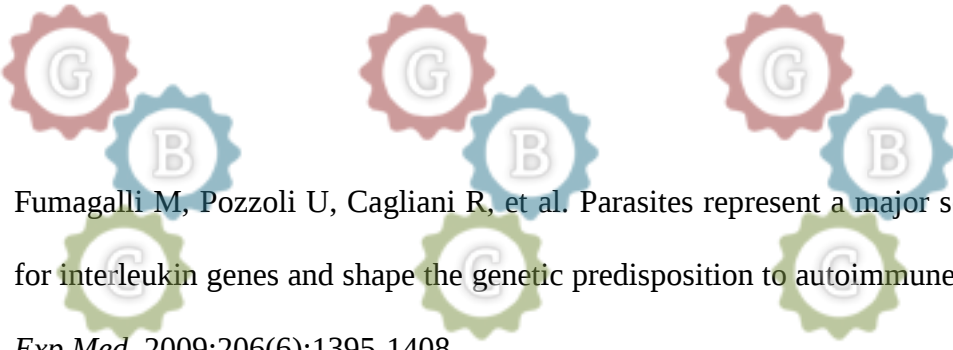
1. Warren JR, Marshall B. Unidentified curved bacilli on gastric epithelium in active chronic gastritis. *Lancet*. 1983;1(8336):1273-1275.
2. Goodwin CS, Armstrong JA. Microbiological aspects of *Helicobacter pylori* (*Campylobacter pylori*). *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 1990;9(1):1-13.
3. Assis S, Marques CR, Silva TM, et al. IL10 single nucleotide polymorphisms are related to upregulation of constitutive IL-10 production and susceptibility to *Helicobacter pylori* infection. *Helicobacter*. 2014;19(3):168-173.
4. Parsonnet J, Friedman GD, Vandersteen DP, et al. *Helicobacter pylori* infection and the risk of gastric carcinoma. *N Engl J Med*. 1991;325(16):1127-1131.
5. Forman D, Newell DG, Fullerton F, et al. Association between infection with *Helicobacter pylori* and risk of gastric cancer: evidence from a prospective investigation. *Bmj*. 1991;302(6788):1302-1305.

6. Kim J, Cho YA, Choi IJ, et al. Effects of interleukin-10 polymorphisms, *Helicobacter pylori* infection, and smoking on the risk of noncardia gastric cancer. *PLoS One*. 2012;7(1):e29643.
7. Hunt RH, Xiao SD, Megraud F, et al. *Helicobacter pylori* in developing countries. World Gastroenterology Organisation Global Guideline. *J Gastrointest Liver Dis*. 2011;20(3):299-304.
8. Rodrigues MN, Queiroz DM, Bezerra Filho JG, Pontes LK, Rodrigues RT, Braga LL. Prevalence of *Helicobacter pylori* infection in children from an urban community in north-east Brazil and risk factors for infection. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2004;16(2):201-205.
9. Mitchell HM, Li YY, Hu PJ, et al. Epidemiology of *Helicobacter pylori* in southern China: identification of early childhood as the critical period for acquisition. *J Infect Dis*. 1992;166(1):149-153.
10. Lee A. The microbiology and epidemiology of *Helicobacter pylori* infection. *Scand J Gastroenterol Suppl*. 1994;201:2-6.
11. Magalhães Queiroz DM, Luzzi F. Epidemiology of *Helicobacter pylori* infection. *Helicobacter*. 2006;11 Suppl 1:1-5.
12. Boehnke KF, Brewster RK, Sanchez BN, et al. An assessment of drinking water contamination with *Helicobacter pylori* in Lima, Peru. *Helicobacter*. 2018;23(2):e12462.
13. Junqueira ACM, Ratan A, Acerbi E, et al. The microbiomes of blowflies and houseflies as bacterial transmission reservoirs. *Sci Rep*. 2017;7(1):16324.
14. Tindberg Y, Bengtsson C, Granath F, Blennow M, Nyren O, Granstrom M. *Helicobacter pylori* infection in Swedish school children: lack of evidence of child-to-child transmission outside the family. *Gastroenterology*. 2001;121(2):310-316.

15. Muhsen K, Athamna A, Athamna M, Spungin-Bialik A, Cohen D. Prevalence and risk factors of *Helicobacter pylori* infection among healthy 3- to 5-year-old Israeli Arab children. *Epidemiol Infect.* 2006;134(5):990-996.
16. Moraes MM, da Silva GA. [Risk factors for *Helicobacter pylori* infection in children]. *J Pediatr (Rio J)*. 2003;79(1):21-28.
17. Weyermann M, Rothenbacher D, Brenner H. Acquisition of *Helicobacter pylori* infection in early childhood: independent contributions of infected mothers, fathers, and siblings. *Am J Gastroenterol.* 2009;104(1):182-189.
18. Dattoli VC, Veiga RV, da Cunha SS, Pontes-de-Carvalho LC, Barreto ML, Alcantara-Neves NM. Seroprevalence and potential risk factors for *Helicobacter pylori* infection in Brazilian children. *Helicobacter.* 2010;15(4):273-278.
19. Staat MA, Kruszon-Moran D, McQuillan GM, Kaslow RA. A population-based serologic survey of *Helicobacter pylori* infection in children and adolescents in the United States. *J Infect Dis.* 1996;174(5):1120-1123.
20. Perri F, Pastore M, Leandro G, et al. *Helicobacter pylori* infection and growth delay in older children. *Arch Dis Child.* 1997;77(1):46-49.
21. Malaty HM, Logan ND, Graham DY, Ramchatesingh JE. *Helicobacter pylori* infection in preschool and school-aged minority children: effect of socioeconomic indicators and breast-feeding practices. *Clin Infect Dis.* 2001;32(10):1387-1392.
22. Ertem D, Harmanci H, Pehlivanoglu E. *Helicobacter pylori* infection in Turkish preschool and school children: role of socioeconomic factors and breast feeding. *Turk J Pediatr.* 2003;45(2):114-122.
23. Everhart JE, Kruszon-Moran D, Perez-Perez GI, Tralka TS, McQuillan G. Seroprevalence and ethnic differences in *Helicobacter pylori* infection among adults in the United States. *J Infect Dis.* 2000;181(4):1359-1363.

24. Epplein M, Signorello LB, Zheng W, et al. Race, African ancestry, and *Helicobacter pylori* infection in a low-income United States population. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2011;20(5):826-834.
25. Santos IS, Boccio J, Santos AS, et al. Prevalence of *Helicobacter pylori* infection and associated factors among adults in Southern Brazil: a population-based cross-sectional study. *BMC Public Health.* 2005;5:118.
26. Lima-Costa MF, Rodrigues LC, Barreto ML, et al. Genomic ancestry and ethnoracial self-classification based on 5,871 community-dwelling Brazilians (The Epigen Initiative). *Sci Rep.* 2015;5:9812.
27. Barreto ML, Cunha SS, Alcantara-Neves N, et al. Risk factors and immunological pathways for asthma and other allergic diseases in children: background and methodology of a longitudinal study in a large urban center in Northeastern Brazil (Salvador-SCAALA study). *BMC Pulm Med.* 2006;6:15.
28. Thornton T, Tang H, Hoffmann TJ, Ochs-Balcom HM, Caan BJ, Risch N. Estimating kinship in admixed populations. *Am J Hum Genet.* 2012;91(1):122-138.
29. Alexander DH, Novembre J, Lange K. Fast model-based estimation of ancestry in unrelated individuals. *Genome Res.* 2009;19(9):1655-1664.
30. Epplein M, Cohen SS, Soderman JS, et al. Neighborhood socio-economic characteristics, African ancestry, and *Helicobacter pylori* sero-prevalence. *Cancer Causes Control.* 2012;23(6):897-906.
31. Shriver MD, Parra EJ, Dios S, et al. Skin pigmentation, biogeographical ancestry and admixture mapping. *Hum Genet.* 2003;112(4):387-399.
32. Huerta-Franco MR, Banderas JW, Allsworth JE. Ethnic/racial differences in gastrointestinal symptoms and diagnosis associated with the risk of *Helicobacter pylori* infection in the US. *Clin Exp Gastroenterol.* 2018;11:39-49.

33. Long Parma D, Munoz E, Ogden SM, et al. Helicobacter Pylori Infection in Texas Hispanic and Non-Hispanic White Men: Implications for Gastric Cancer Risk Disparities. *Am J Mens Health*. 2017;11(4):1039-1045.
34. Nguyen T, Ramsey D, Graham D, et al. The Prevalence of Helicobacter pylori Remains High in African American and Hispanic Veterans. *Helicobacter*. 2015;20(4):305-315.
35. Kaur G, Naing NN. Prevalence and ethnic distribution of helicobacter pylori infection among endoscoped patients in north eastern peninsular malaysia. *Malays J Med Sci*. 2003;10(2):66-70.
36. Alexandropoulou K, Reid F, Holliman R, Al-Ghusein H, Poullis A, Kang JY. Helicobacter pylori seropositivity in England, 2001-2007: time trends and the effect of ethnicity. *Global Journal of Digestive Diseases*. 2015;1(6):7.
37. den Hollander WJ, Holster IL, den Hoed CM, et al. Ethnicity is a strong predictor for Helicobacter pylori infection in young women in a multi-ethnic European city. *J Gastroenterol Hepatol*. 2013;28(11):1705-1711.
38. Sasidharan S, Uyub AM, Azlan AA. Further evidence of ethnic and gender differences for Helicobacter pylori infection among endoscoped patients. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 2008;102(12):1226-1232.
39. Zaterka S, Eisig JN, Chinzon D, Rothstein W. Factors related to Helicobacter pylori prevalence in an adult population in Brazil. *Helicobacter*. 2007;12(1):82-88.
40. Miranda AC, Machado RS, Silva EM, Kawakami E. Seroprevalence of Helicobacter pylori infection among children of low socioeconomic level in Sao Paulo. *Sao Paulo Med J*. 2010;128(4):187-191.

- 
41. Fumagalli M, Pozzoli U, Cagliani R, et al. Parasites represent a major selective force for interleukin genes and shape the genetic predisposition to autoimmune conditions. *J Exp Med*. 2009;206(6):1395-1408.
42. Le Souef PN, Goldblatt J, Lynch NR. Evolutionary adaptation of inflammatory immune responses in human beings. *Lancet*. 2000;356(9225):242-244.
43. Fumagalli M, Sironi M, Pozzoli U, Ferrer-Admetlla A, Pattini L, Nielsen R. Signatures of environmental genetic adaptation pinpoint pathogens as the main selective pressure through human evolution. *PLoS Genet*. 2011;7(11):e1002355.
44. Le Souef PN, Candelaria P, Goldblatt J. Evolution and respiratory genetics. *Eur Respir J*. 2006;28(6):1258-1263.
45. Santos JC, Ladeira MS, Pedrazzoli J, Jr., Ribeiro ML. Relationship of IL-1 and TNF-alpha polymorphisms with *Helicobacter pylori* in gastric diseases in a Brazilian population. *Braz J Med Biol Res*. 2012;45(9):811-817.
46. Loganathan R, Nazeer M, Goda V, et al. Genetic variants of TLR4 and TLR9 are risk factors for chronic *Helicobacter pylori* infection in South Indian Tamils. *Hum Immunol*. 2017;78(2):216-220.
47. Schmidt HM, Ha DM, Taylor EF, et al. Variation in human genetic polymorphisms, their association with *Helicobacter pylori* acquisition and gastric cancer in a multi-ethnic country. *J Gastroenterol Hepatol*. 2011;26(12):1725-1732.
48. Deltenre M, de Koster E. How come I've got it? (A review of *Helicobacter pylori* transmission). *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2000;12(5):479-482.
- 

SUPPLEMENTAL CONTENT

TABLES

Table 1: Sociodemographic and environmental variables according to *H. pylori* infection status (n= 1046)

Variables		N (%)	<i>H. pylori</i>		P value	OR (CI 95%)
			Negative	Positive		
Sex	Female	485 (46.37%)	362 (74.64%)	123 (25.36%)		Ref.
	Male	561 (53.63%)	395 (70.41%)	166 (29.59%)	0.127	1.24 (0.93 - 1.64)
Age	< 6 years	405 (38.72%)	304 (75.96%)	101 (24.94%)		Ref.
	6 – 7 years	353 (33.75%)	254 (71.95%)	99 (28.05%)	0.3329	1.17 (0.84 - 1.64)
	8 < more	288 (27.53%)	199 (69.10%)	89 (30.90%)	0.0828	1.35 (0.95 - 1.91)
	Mean (SD)	6.30 ($\pm$ 1.67)				
Household Income*	> 2 minimum wage	173 (16.83%)	139 (80.35%)	34 (19.65%)		Ref.
	1 - 2 minimum wage	319 (31.03%)	229 (71.79%)	90 (28.85%)	0.0360	1.61 (1.01 - 2.6)
	< = 1 minimum wage	536 (52.14%)	376 (70.15%)	160 (29.85%)	0.0091	1.73 (1.13 - 2.72)
Mother education	More than high school	336 (32.12%)	253 (75.30%)	83 (24.70%)		Ref.
	More than elementary education	482 (46.08%)	340 (70.54%)	142 (29.46%)	0.1338	1.27 (0.92 - 1.77)
	Elementary education	228 (21.80%)	164 (71.93%)	64 (28.07%)	0.3713	1.19 (0.80 - 1.77)
Breastfeeding	< 6 months	461 (72.50%)	334 (72.45%)	127 (27.55%)		Ref.
	> 6 months	579 (27.50%)	420 (72.54%)	159 (27.46%)	0.975	1.00 (0.75 - 1.32)
Crowding	<2 people/room	803 (76.77%)	592 (73.72%)	211 (26.28%)		Ref.
	>=2 people/room	243 (23.23%)	165 (67.90%)	78 (32.10%)	0.075	1.33 (0.96 - 1.83)
Older Sibling	No	393 (37.57%)	289 (73.54%)	104 (26.46%)		Ref.
	Yes	653 (62.43%)	468 (71.67%)	185 (28.33%)	0.513	1.10 (0.82 - 1.47)
Day care attendance	No	890 (85.09%)	652 (73.26%)	238 (26.74%)		Ref.
	Yes	156 (14.91%)	105 (67.31%)	51 (32.69%)	0.125	1.33 (0.90 - 1.94)
Street paving	Always or at most in a moment	757 (72.37%)	335 (70.53%)	140 (29.47%)		Ref.
	Never	289 (27.63%)	422 (73.91%)	149 (26.09%)	0.224	0.84 (0.64 - 1.12)
Piped water	Always or at most in a moment	1010 (96.56 %)	730 (72.28%)	280 (27.72%)		Ref.
	Never	36 (3.44%)	27 (75.00%)	9 (25.00%)	0.720	0.87 (0.35 - 1.93)
Access to sewage system	Always or at most in a moment	901 (86.14%)	650 (72.14%)	251 (27.86%)		Ref.
	Never	145 (13.86%)	107 (73.79%)	38 (26.21%)	0.680	0.92 (0.60 - 1.39)
Suitable toilets	Yes	801 (76.58%)	594 (74.16%)	207 (25.84%)		Ref.
	No	245 (23.42%)	163 (66.53%)	82 (33.47%)	0.019	1.44 (1.04 - 1.99)

* Minimum wage in Brazil (2005) was of approximately US \$ 123.00. The family income calculated does not take into account the number of adults in the household

Table 2: Odds Ratio of *H. pylori* infection according to the increased proportion by 10% of individual African ancestry (n = 1,046).

<i>H. pylori</i>	OR (IC 95%)	P value
Model 01 (% Afr)	1.25 (1.13 - 1.39)	P < 0.001
Model 02 (% Afr)	1.23 (1.11 - 1.36)	P < 0.001
Model 03 (% Afr)	1.22 (1.10 - 1.36)	P < 0.001
Model 04 (% Afr)	1.22 (1.10 - 1.36)	P < 0.001
Final Model	1.25 (1.13 - 1.38)	P < 0.001

Model 01: adjusted for Sex, Age;

Model 02: adjusted for Sex, Age, Income, Schooling, Breastfeeding;

Model 03: adjusted for Sex, Age, Income, Mother Schooling, Breastfeeding, Crowding, Older Sibling, Suitable toilets;

Model 04: adjusted for Sex, Age, Income, Schooling, Breastfeeding, crowding, Older Sibling, Suitable toilets, Day care attendance, Street Paving, Water Piped, Sewer Access.

Final Model: adjusted for Sex, Age, Street paving and Suitable toilets using Backward variable selection method

Table 3: Odds Ratio of *H. pylori* infection according to the increased proportion by 10% of individual African ancestry in children aged ≥ 6 years old (n = 646).

<i>H. pylori</i>	OR (IC 95%)	P value
Model 01 (% Afr)	1.25 (1.11 - 1.41)	P < 0.001
Model 02 (% Afr)	1.23 (1.09 - 1.39)	P < 0.001
Model 03 (% Afr)	1.22 (1.08 - 1.39)	P < 0.001
Model 04 (% Afr)	1.23 (1.08 - 1.40)	P < 0.001
Final Model	1.25 (1.10 - 1.41)	P < 0.001

Model 01: adjusted for Sex, Age;

Model 02: adjusted for Sex, Age, Income, Schooling, Breastfeeding;

Model 03: adjusted for Sex, Age, Income, Mother Schooling, Breastfeeding, Crowding, Older Sibling, Suitable toilets;

Model 04: adjusted for Sex, Age, Income, Schooling, Breastfeeding, crowding, Older Sibling, Suitable toilets, Day care attendance, Street Paving, Water Piped, Sewer Access.

Final Model: adjusted for Sex, Age, Street paving and Suitable toilets using Backward variable selection method

Table 4: Total, indirect and direct effect of African individual ancestry on *H. pylori* infection risk. (n = 1046).

	Total Effect	Indirect effect	Indirect effect/ Total Effect (%)
	Coefficient (IC 95%)	Coefficient (IC 95%)	
Model 01	0.0228 (0.0126 - 0.0330)	0.0015 (-0.0363 - 0.0394)	6.78
Model 02	0.0228 (0.0126 - 0.0330)	0.0021 (-0.0433 - 0.0475)	9.09
Model 03	0.0228 (-0.0473 - 0.0497)	0.0012 (-0.0473 - 0.0497)	5.23
Model 04	0.0228 (0.0127 - 0.0330)	0.0019 (-0.0418 - 0.0456)	8.40

Model 01: KHB method with household income as mediator;

Model 02: KHB method having as mediators household income and suitable toilets;

Model 03: KHB method having as mediators household income and street paving;

Model 04: KHB method having as mediators household income and crowding.

FIGURE

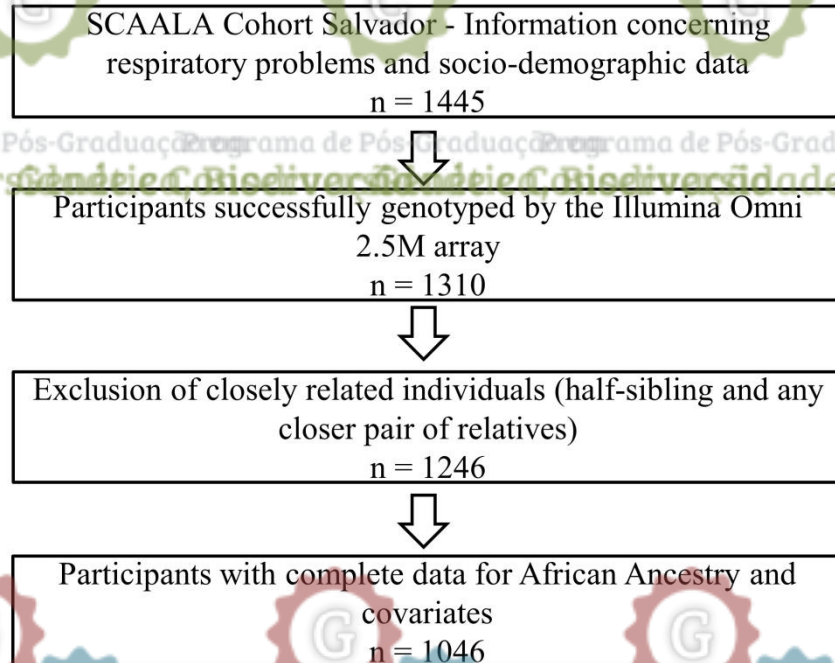


Figure 1: Selection of study population.

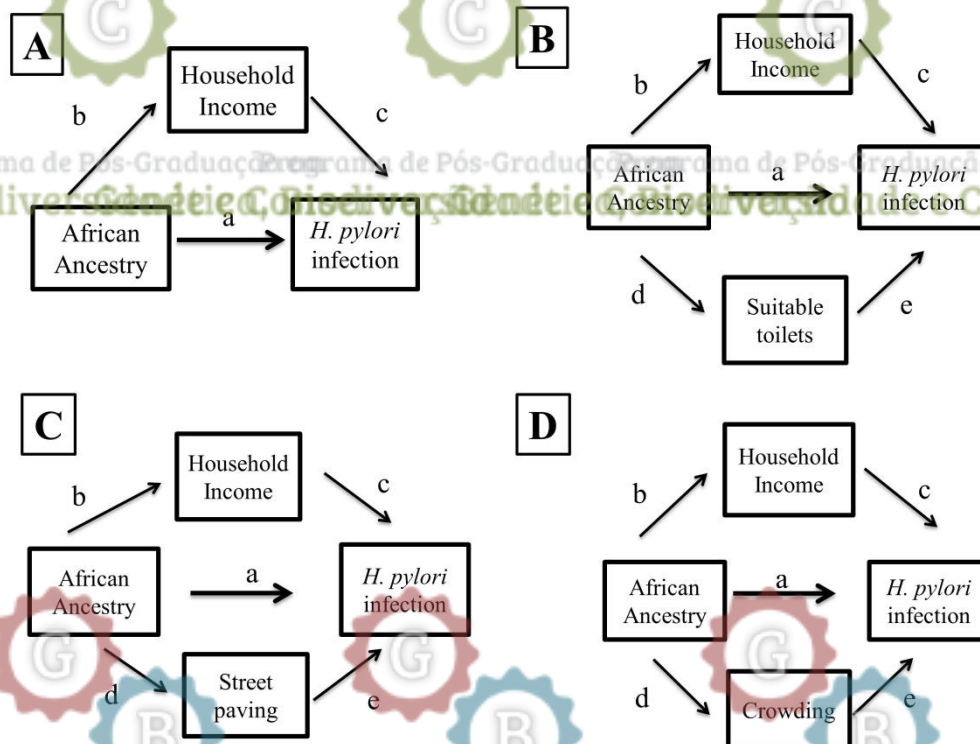


Figure 2: Conceptual models for *H. pylori* infection. (A) Indirect effect: bc; direct effect: a; total effect: $bc + a$ (B, C and D) Indirect effect: $bc + de$; Direct effect: a; Total effect: $bc + de + a$

SUPPLEMENTARY APPENDIX

Supplementary Table 1: Comparison between individuals included and excluded from the study

Variables		N* (%)	Included n (%)	Excluded n (%)	P value
IgG anti-<i>H. pylori</i>	Negative	910 (71.94%)	757 (72.37%)	153 (69.86%)	0.453
	Positive	355 (28.06%)	289 (27.63%)	66 (30.14%)	
Sex	Female	673 (46.57%)	485 (46.37%)	188 (47.12%)	0.798
	Male	772 (53.43%)	561 (53.63%)	211 (52.88%)	
Age	< 6 years	545 (37.72%)	405 (38.72%)	140 (35.09%)	0.431
	6 – 7 years	498 (34.46%)	353 (33.75%)	145 (36.34%)	
	8 < more	402 (27.82%)	288 (27.53%)	114 (28.57%)	
Household Income	> 2 minimum wage	245 (16.96%)	173 (16.54%)	72 (18.05%)	0.164
	1 - 2 minimum wage	430 (29.76%)	326 (31.17%)	104 (26.07%)	
	< = 1 minimum wage	770 (53.29%)	547 (52.29%)	223 (55.89%)	
Mother education	More than high school	445 (30.80%)	336 (32.12%)	109 (27.32%)	0.204
	More than elementary education	681 (47.13%)	482 (46.08%)	199 (49.87%)	
	Elementary education	319 (22.08%)	228 (21.80%)	91 (22.81%)	
Breast-feeding	< 6 months	636 (44.26%)	461 (44.33%)	175 (44.08%)	0.933
	> 6 months	801 (55.74%)	579 (55.67%)	222 (55.92%)	
Crowding	<2 people/room	1,104 (76.40%)	803 (76.77%)	301 (75.44%)	0.594
	>=2 people/room	341 (23.60%)	243 (23.23%)	98 (24.56%)	
Older Sibling	No	543 (37.60%)	393 (37.57%)	150 (37.69%)	0.967
	Yes	901 (62.40%)	653 (62.43%)	248 (62.31%)	
Day care attendance	No	1,208 (83.60%)	890 (85.09%)	318 (79.70%)	0.013
	Yes	237 (16.40%)	156 (14.91%)	81 (20.30%)	
Street paving	Always or at most in a moment	676 (46.78%)	475 (45.41%)	201 (50.38%)	0.091
	Never	769 (53.22%)	571 (54.59%)	198 (49.62%)	
Piped water	Always or at most in a moment	11385 (96.11%)	1008 (96.55%)	377 (94.96%)	0.163
	Never	56 (3.89%)	36 (3.45%)	20 (5.04%)	
Access to sewage system	Always or at most in a moment	1,248 (86.37%)	901 (86.14%)	347 (86.97%)	0.681
	Never	197 (13.63%)	145 (13.86%)	52 (13.03%)	
Suitable toilets	Yes	1,002 (77.26%)	801 (76.58%)	201 (80.08%)	0.235
	No	295 (22.74%)	245 (23.42%)	50 (19.92%)	
Total		1445 (100%)	1046 (72.39%)	399 (27.61%)	

* Some variables presented missing data, such as IgG anti-*H. pylori* n = 180 (12.45%); Breastfeeding n = 08 (0.55%); Older Sibling n = 1 (0.07%); Piped water n = 4 (0.28%) and Suitable toilets n = 148 (10.24%)

Supplementary Table 2: Odds Ratio of *H. pylori* infection according to tertiles of individual African ancestry (n = 1,046).

H. pylori	Tertiles of African ancestry	OR (IC 95%)	P value
Model 01	1st ($\leq 44.9\%$)	Ref.	
	2nd (45% - 57.2%)	1.28 (0.90 - 1.82)	0.167
	3rd ($\geq 57.3\%$)	2.09 (1.49 - 2.94)	0.000
Model 02	1st ($\leq 44.9\%$)	Ref.	
	2nd (45% - 57.2%)	1.22 (0.85 - 1.74)	0.273
	3rd ($\geq 57.3\%$)	1.97 (1.39 - 2.79)	0.000
Model 03	1st ($\leq 44.9\%$)	Ref.	
	2nd (45% - 57.2%)	1.21 (0.85 - 1.73)	0.292
	3rd ($\geq 57.3\%$)	1.93 (1.36 - 2.73)	0.000
Model 04	1st ($\leq 44.9\%$)	Ref.	
	2nd (45% - 57.2%)	1.21 (0.85 - 1.74)	0.288
	3rd ($\geq 57.3\%$)	1.95 (1.37 - 2.77)	0.000
Final Model	1st ($\leq 44.9\%$)	Ref.	
	2nd (45% - 57.2%)	1.27 (0.89 - 1.81)	0.184
	3rd ($\geq 57.3\%$)	2.08 (1.47 - 2.93)	0.000

Model 01: adjusted for Sex, Age;

Model 02: adjusted for Sex, Age, Income, Schooling, Breastfeeding;

Model 03: adjusted for Sex, Age, Income, Mother Schooling, Breastfeeding, Crowding, Older Sibling, Suitable toilets;

Model 04: adjusted for Sex, Age, Income, Schooling, Breastfeeding, crowding, Older Sibling, Suitable toilets, Day care attendance, Street Paving, Water Piped, Sewer Access.

Final Model: adjusted for Sex, Age, Street paving and Suitable toilets using Backward variable selection method

Supplementary Table 3: Odds Ratio of *H. pylori* infection according to tertiles of individual African ancestry in children aged ≥ 6 years old ($n = 641$).

H. pylori	Tertiles of African ancestry	OR (IC 95%)	P value
Model 01	1st ($\leq 44.9\%$)	Ref.	
	2nd (45% - 57.2%)	1.00 (0.63 - 1.57)	0.990
	3rd ($\geq 57.3\%$)	2.04 (1.34 - 3.11)	0.001
Model 02	1st ($\leq 44.9\%$)	Ref.	
	2nd (45% - 57.2%)	0.96 (0.60 - 1.51)	0.850
	3rd ($\geq 57.3\%$)	1.94 (1.27 - 2.97)	0.002
Model 03	1st ($\leq 44.9\%$)	Ref.	
	2nd (45% - 57.2%)	0.96 (0.61 - 1.52)	0.860
	3rd ($\geq 57.3\%$)	1.91 (1.24 - 2.92)	0.003
Model 04	1st ($\leq 44.9\%$)	Ref.	
	2nd (45% - 57.2%)	0.95 (0.60 - 1.51)	0.838
	3rd ($\geq 57.3\%$)	1.95 (1.26 - 3.00)	0.003
Final Model	1st ($\leq 44.9\%$)	Ref.	
	2nd (45% - 57.2%)	1.01 (0.64 - 1.58)	0.970
	3rd ($\geq 57.3\%$)	2.05 (1.35 - 3.13)	0.001

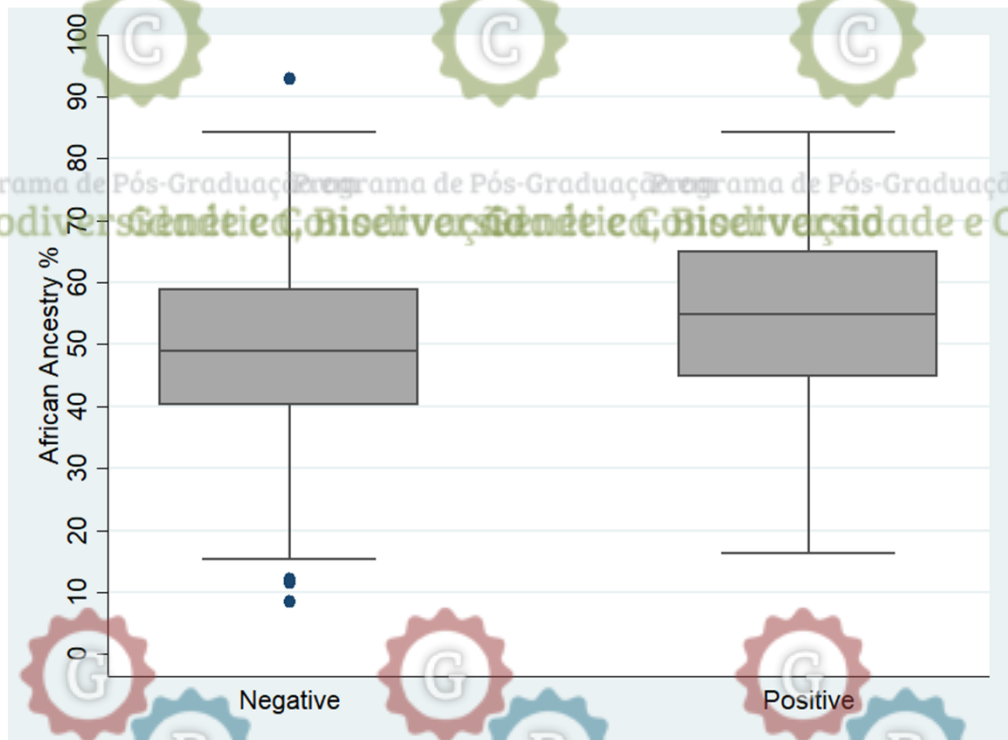
Model 01: adjusted for Sex, Age;

Model 02: adjusted for Sex, Age, Income, Schooling, Breastfeeding;

Model 03: adjusted for Sex, Age, Income, Mother Schooling, Breastfeeding, Crowding, Older Sibling, Suitable toilets;

Model 04: adjusted for Sex, Age, Income, Schooling, Breastfeeding, crowding, Older Sibling, Suitable toilets, Day care attendance, Street Paving, Water Piped, Sewer Access.

Final Model: adjusted for Sex, Age, Street paving and Suitable toilets using Backward variable selection method



Supplementary Figure 1: Distribution of median values of individual African ancestry according to *H. pylori* infection status

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Este estudo investigou a relação entre a ancestralidade biogeográfica individual e a aquisição da infecção pelo *H. pylori* na infância, de forma inédita para uma população latino-americana. Ademais, as análises quantificaram a proporção do efeito da ancestralidade africana sobre o risco de infecção pelo *H. pylori* que foi explicado por fatores de risco sociodemográficos e ambientais.

As análises demonstraram que a ancestralidade africana individual foi positivamente e independentemente associada à soroprevalência para *H. pylori* na população analisada. Isso sugere que fatores genéticos subjacentes à ancestralidade africana possam estar implicados nas diferenças étnico-raciais observadas para a prevalência de infecção por essa bactéria. Contudo, algumas limitações, como a utilização do método de ensaio ELISA e o fato do kit sorológico utilizado não ter sido validado para crianças, podem subestimar o valor de *H. pylori*-soropositivos detectados nas análises.

Estudos futuros a serem conduzidos nessa população utilizando, por exemplo, a estratégia de mapeamento por miscigenação (*Admixture Mapping*) poderão contribuir para a identificação das variantes genéticas específicas relacionadas às diferenças étnico-raciais observadas para a infecção por essa bactéria.