



Contribuciones realizadas en Costa Rica a la comprensión de los mecanismos de la respuesta inmune en la brucelosis

Elías Barquero-Calvo¹, Gabriela González-Espinoza², Carlos Chacón-Díaz³

AFILIACIONES: ¹Programa de Investigación en Enfermedades Tropicales, Escuela de Medicina Veterinaria, Universidad Nacional, Heredia, Costa Rica. ²Instituto Clodomiro Picado, Facultad de Microbiología, Universidad de Costa Rica, San José, Costa Rica. ³Centro de Investigación en Enfermedades Tropicales, Facultad de Microbiología, Universidad de Costa Rica, San José, Costa Rica.

RESUMEN. La inmunología, como disciplina científica, constituye una base esencial para comprender los mecanismos relacionados con la respuesta del hospedero frente a agentes infecciosos. Esta línea de conocimiento además posibilita el desarrollo de herramientas diagnósticas y preventivas, así como impulsar la toma de decisión de políticas públicas eficientes. En Costa Rica, la brucelosis, zoonosis de impacto en la salud humana y animal, ha recibido especial atención desde múltiples frentes: académico, institucional y científico.

A raíz de la creación de la Asociación Costarricense de Inmunología, esta breve reseña busca resaltar las contribuciones realizadas en Costa Rica en torno a *Brucella* y su estrategia de evasión y modulación de la respuesta inmune como parte del estudio de la brucelosis con impacto a nivel local y global.

PALABRAS CLAVE. brucelosis, *Brucella*, inmunidad innata, evasión

ABSTRACT. Immunology, as a scientific discipline, provides the cornerstone for understanding the mechanisms involved in the host's response to infectious agents. This line of knowledge also enables the development of diagnostic and preventive tools, as well as the promotion of efficient public policy decision-making. In Costa Rica, brucellosis, a zoonotic disease that affects both human and animal health, has received special attention from multiple areas, including academic, institutional, and scientific sectors.

With the recent establishment of the Costa Rican Association of Immunology, this brief review seeks to highlight the contributions carried out in Costa Rica to the study of brucellosis, with local and global impact, regarding the strategy of *Brucella* for evading and modulating the immune response.

KEYWORDS. brucellosis, *Brucella*, innate immunity, evasion

Dirección para correspondencia,
dirigida a:

Carlos Chacón Díaz

carlos.chacondiaz@ucr.ac.cr

Recibido: 9 de setiembre del 2025

Aceptado: 7 de enero del 2026

Publicado: 30 de abril del 2026

Los artículos publicados en La Revista del Colegio de Microbiólogos y Químicos Clínicos se distribuyen bajo la licencia **Creative Commons Atribución–NoComercial–Compartir Igual 4.0 Internacional (CC BY-NC-SA 4.0)**.

doi.org/10.66675/SNEN2530

Brucelosis. Las bacterias del género *Brucella* son patógenos intracelulares de distribución mundial, responsables de provocar una enfermedad crónica conocida como brucelosis, que afecta tanto a humanos como a animales domésticos y de vida silvestre (Moreno y Moriyón 2006). La brucelosis se destaca como un problema de salud pública y animal, que provoca importantes pérdidas económicas por su impacto en animales productivos (Moreno y Moriyón 2006). Los países de ingresos bajos y medios son los más afectados, debido a la ausencia de programas de vigilancia y control o, en su defecto, a su funcionamiento parcial por aspectos idiosincráticos, así como a la escasa inversión de recursos, lo que compromete su correcta implementación. En los animales, las complicaciones más comunes incluyen infertilidad, abortos tardíos en hembras y epididimitis en machos. La transmisión de la bacteria al ser humano se da mediante el contacto directo con animales infectados, o por la manipulación de tejidos y fluidos contaminados, así como por el consumo de productos lácteos no pasteurizados. En humanos, los síntomas son muy variados, en la mayoría de los casos muy inespecíficos, como fiebre ondulante, artralgias, fatiga crónica y, en casos graves, complicaciones neurológicas y osteoarticulares (Moreno y Moriyón, 2006). El tratamiento se basa en esquemas combinados de antibióticos de uso prolongado (Lavigne et al., 2025); a la fecha no existen vacunas comerciales disponibles contra la brucelosis humana (Tian et al., 2024). En caso de no ser tratada, la bacteria puede producir infecciones crónicas a nivel de corazón y sistema nervioso central y causar la muerte. Las células del hospedero por las cuales las brucelas tienen preferencia para su invasión y replicación son los monocitos, macrófagos y células dendríticas, así como en animales preñados los trofoblastos de placenta, que son las células blanco de preferencia (Moreno y Moriyón 2006).

El género *Brucella* se caracteriza por poseer dos cromosomas. Las diversas especies del género comparten entre sí entre 97-99% de identidad genómica, además de compartir mecanismos de virulencia, y rasgos fenotípicos similares; pero se diferencian por su preferencia hacia determinados hospederos, lo que constituye un rasgo definitorio en su clasificación (Suárez-Esquivel et al., 2020). A la fecha se han reportado alrededor de doce especies de *Brucella* definidas por su preferencia de hospedero. Las seis especies llamadas clásicas son: *B. abortus* en bovinos, *B. melitensis* en caprinos, *B. suis* en cerdos, renos y liebres, *B. canis* en perros, *B. ovis* en ovejas y *B. neotomae* en roedores (Moreno y Moriyón, 2006). Recientemente se reportó las especies marinas *B. ceti* en cetáceos y *B. pinnipedialis* en focas (Foster et al., 2007), *B. microti* en roedores (Scholz et al., 2008), *B. inopinata* (Scholz et al., 2010) en infecciones en humanos (donde aún se desconoce su hospedero), *B. vulpis* en zorros (Scholz et al., 2016a) y *B. nosferati* en murciélagos hematófagos (Hernández-Mora et al., 2023). Por último, se ha descrito el hallazgo de brucelas clasificadas como atípicas, genéticamente más distantes, infectando anfibios, reptiles, entre otras especies ectotérmicas (Scholz et al., 2016b). Además de varios aislamientos de *Brucella* a los que no se les ha asignado una descripción taxonómica a la fecha (About et al., 2023).

No todas las especies se consideran zoonóticas; la mayoría de los casos en humanos son causados por *B. melitensis*, *B. suis*, *B. abortus* y en menor proporción por *B. canis* y otras especies con reportes esporádicos. Desde el punto de vista del estudio de la inmunidad, la interacción *Brucella*-hospedero es de gran relevancia tomando en cuenta que las diferencias entre hospederos obligan a las especies de *Brucella* a adaptarse y establecer diferentes estrategias de evasión de la inmunidad, aunque el resultado de la infección sea el mismo en la mayoría de los casos.

Brucelosis en Costa Rica. En Costa Rica, la brucelosis es un problema vigente, evidenciado por el reporte de casos humanos (Hernández-Mora et al., 2017a), así como por la persistencia y alta prevalencia de la bacteria en el hato bovino, particularmente en ciertas regiones del país (Hernández-Mora, et al., 2017b), esto a pesar de los esfuerzos realizados en la vigilancia y control de la enfermedad a nivel gubernamental y por parte de productores. Además de la brucelosis bovina, se tienen datos de prevalencia y vigilancia a nivel nacional en otras poblaciones de animales, como cabras, ovejas, búfalos, cerdos, caballos y cetáceos (Hernández-Mora, et al., 2017a). Se han descrito brotes de brucelosis canina en perreras de cría (Suárez-Esquivel et al., 2021), lo que ha permitido estudiar y caracterizar *B. canis* circulante en el país (Suárez-Esquivel et al., 2021, Chacón-Díaz et al., 2015). Estas actividades tienen un importante impacto económico por ser de carácter productivo para las especies afectadas. En el contexto de la vida silvestre, se han realizado estudios extensivos para entender de manera integral el fenómeno del encallamiento de cetáceos en la vertiente pacífica del país. En la gran mayoría de los animales encallados se determinaron síntomas patológicos a nivel del sistema nervioso central compatibles con una neurobrucelosis provocada por *B. ceti* (Hernández-Mora et al., 2008; Guzmán-Verri et al., 2012). Producto de estos eventos y la información generada, se tiene una mayor sensibilización y logística para abordar los encallamientos a nivel nacional. Recientemente se determinó la presencia de una nueva especie, *B. nosferati*, en vampiros hematófagos (*Desmodus rotundus*), en una colonia que habitaba una cueva en la zona sur del país. Los vampiros presentaron signos patológicos compatibles con *Brucella* como la presencia de infección a nivel de placenta (Hernández-Mora et al., 2023). Por último, el reporte de *B. neotomae*, en dos casos clínicos en humanos, constituye un hallazgo particular ya que, hasta la fecha, esta especie no se había reportado como zoonótica a nivel mundial (Suárez-Esquivel et al., 2017; Villalobos-Vindas et al., 2017). Por tanto, Costa Rica representa, por su naturaleza, un nicho interesante para el estudio de la brucelosis por su relevancia en salud humana y animal, así como desde el enfoque de vida silvestre.

El abordaje de la brucelosis en Costa Rica ha sido posible gracias a la interacción de varias instituciones: el Servicio Nacional de Salud Animal (SENASA), encargado del control y vigilancia de la infección en animales, incluyendo diagnóstico y prevención, así como el desarrollo y ejecución de políticas de salud animal.

La Caja Costarricense de Seguro Social (CCSS) maneja los casos clínicos en humanos. El Instituto Costarricense de Investigación y Enseñanza de Nutrición y Salud (INCIENSA), laboratorio de referencia para el diagnóstico y confirmación de casos humanos. Por último, instituciones académicas, mediante el desarrollo de investigación científica y formación de profesionales. El grupo de investigación en brucelosis constituye un esfuerzo colectivo entre el Centro de Investigación en Enfermedades Tropicales (CIET) de la Facultad de Microbiología de la Universidad de Costa Rica y el Programa de Investigación en Enfermedades Tropicales (PIET) de la Escuela Medicina Veterinaria de la Universidad Nacional, con la participación de profesionales de las otras instituciones mencionadas, congrega investigadores con diferentes especializaciones en torno a un abordaje integral de la brucelosis y al entrenamiento de talento humano. Este esfuerzo nace de la visión y liderazgo del Dr. Edgardo Moreno, generando y desarrollando líneas de investigación de tópicos vigentes en el estudio de la brucelosis y quien se ha mantenido aportando de forma sostenida por más de 30 años. La cooperación internacional también ha sido clave, ya que en muchos de los trabajos realizados específicamente en temas de inmunología se ha contado con la colaboración académica de investigadores del Centro de Inmunología de Marsella en Francia, el Departamento de Microbiología de la Universidad de Navarra en España y el Centro de Investigación y Tecnología Agroalimentaria, Aragón, España.

Contribución al entendimiento de la evasión de la inmunidad innata temprana durante una brucelosis.

La inmunidad innata es la primera línea de defensa que usan los animales para enfrentar a los patógenos que atraviesan las barreras corporales (Travis 2009). En términos generales, este sistema formado por células y moléculas efectoras confronta y elimina de manera eficiente a la mayoría de los microbios invasores. Sin embargo, en algunas ocasiones ciertos microorganismos, en especial los patógenos oportunistas, son capaces de superar esas defensas innatas. A pesar de los avances alcanzados, se requieren más estudios para entender las interacciones que tienen los patógenos con el sistema inmune para establecer infecciones crónicas o agudas, según sea el caso. En este contexto, los neutrófilos y el complemento son la primera línea de defensa del sistema inmune innato de los animales (Mantovani et al., 2011; Schatz-Jakobsen et al., 2016). Estos elementos detectan diversas estructuras microbianas conservadas mediante receptores particulares. El reconocimiento de estas estructuras por los neutrófilos y por las proteínas del complemento influye en su activación, fenómeno esencial para promover los mecanismos proinflamatorios y de defensa del hospedero. Por mucho tiempo se pensó que los neutrófilos eran células cuya única función era tener actividad microbicida. Sin embargo, actualmente se sabe que estas células pueden ejercer diversas funciones reguladoras sobre la inmunidad adaptativa (Barquero-Calvo et al., 2013; Mantovani et al., 2011). Por otro lado, el complemento, al activarse en presencia de patógenos, colabora con los neutrófilos en la fagocitosis, quimiotaxis y generación de mecanismos proinflamatorios esenciales (Schatz-Jakobsen et al., 2016).

Aunque la mayoría de las bacterias son eliminadas efectivamente por los neutrófilos en colaboración con el sistema del complemento, existen patógenos intracelulares que pueden resistir la acción bactericida del complemento y de los neutrófilos, tal como sucede con *Brucella*, *Chlamydia* y *Anaplasma* (Kreutzer et al., 1979; van Zandbergen et al., 2004; Woldehiwet, 2008).

El principal aporte realizado por el grupo de investigación en brucelosis con relación con la manera como *Brucella* evade y resiste embates de la inmunidad innata en tiempos tempranos, es postular que *Brucella* ha desarrollado una estrategia furtiva a través de la reducción, modificación y ocultación de Patrones Moleculares Asociados a Patógenos (PAMPs), asegurando de esta manera una baja actividad estimuladora y toxicidad para las células. Esta estrategia permite a *Brucella* alcanzar su nicho de replicación intracelular antes de la activación de los mecanismos antimicrobianos por la inmunidad adaptativa. Este modelo es coherente con los perfiles clínicos observados en los seres humanos y en los hospederos naturales al inicio de la infección y podría ser válido para los patógenos intracelulares filogenéticamente relacionados con *Brucella* que también causan infecciones persistentes y crónicas (Barquero-Calvo et al., 2007; Barquero-Calvo et al., 2009; Conde-Álvarez et al., 2012). Este mismo fenómeno fue observado para *B. canis* con una menor capacidad de inducir respuesta que la observada en *B. abortus* (Chacón- Díaz et al., 2015). Existe una revisión exhaustiva que discute aspectos evolutivos de estrategia furtiva basados en los hallazgos mencionados y los generados por otros grupos de investigación que apoyan experimentalmente los postulados planteados por nuestro grupo (Martirosyan et al., 2011).

Aportes sobre el papel de los neutrófilos durante una brucelosis. Los neutrófilos son células fagocíticas profesionales que circulan en la sangre y que transitoriamente pueden localizarse en los tejidos del cuerpo, en particular en el sistema fagocítico mononuclear. Estas células constituyen la primera línea de defensa ante microorganismos invasores y son los principales efectores del sistema inmune innato (Mantovani et al., 2011). Los neutrófilos detectan diversas PAMPs mediante receptores particulares llamados receptores de reconocimiento de patógenos (PRRs) (Akira et al., 2006). El reconocimiento de los PAMPs por los PRRs de los neutrófilos influye en procesos como la desgranulación, fagocitosis, estallido respiratorio, apoptosis, formación de trampas extracelulares de neutrófilos (NETs) y liberación de citoquinas (Thomas y Schroder, 2013).

Además de su función microbicida, los neutrófilos pueden modular el sistema inmune adaptativo y participar en la presentación de antígenos para otras células, por lo que, al igual que los macrófagos y células dendríticas, contribuyen a la regulación de la inmunidad adaptativa (Abi-Abdallah et al., 2011; Barquero-Calvo et al., 2013).

Durante el curso de nuestras investigaciones en el campo de la brucelosis, hemos descubierto que *Brucella* es resistente a la acción microbicida de los neutrófilos y no induce su activación (Barquero Calvo et al., 2007).

Además, una vez dentro de los neutrófilos, *Brucella* promueve la muerte prematura de estas células (Barquero-Calvo et al., 2015). Nuestros estudios demostraron que el lipopolisacárido (LPS) de las brucelas liberado dentro de los neutrófilos induce, a través de la interacción del lípido A del LPS con el receptor celular CD14, una muerte prematura programada dependiente de una baja activación de la NADPH-oxidasa, que promueve la exposición de fosfatidilserina en la superficie del neutrófilo (Barquero-Calvo et al., 2015), aspectos novedosos respecto a la modulación de la inmunidad (Mantovani et al., 2011; Wright et al., 2014). Cuando esto sucede, las brucelas inducen en la superficie del neutrófilo una señal de “cómeme” hacia los macrófagos (Elliot et al., 2009). De ese modo los neutrófilos infectados se convierten en vehículos, auténticos caballos de Troya, promoviendo la replicación y la dispersión de la bacteria en el organismo (Gutiérrez-Jiménez et al., 2019).

Un aspecto característico de la brucelosis es el reclutamiento deficiente de neutrófilos en los tejidos infectados y órganos blanco, como hígado y bazo, particularmente en las fases iniciales de la infección. Este hallazgo contrasta con la marcada neutrofilia observada en infecciones piógenas por otros microorganismos y se ha documentado tanto en modelos murinos como en pacientes humanos, donde la neutropenia relativa es frecuente (Moreno y Barquero-Calvo, 2020).

Brucella también muestra resistencia a múltiples mecanismos microbicidas de los neutrófilos, incluyendo especies reactivas de oxígeno, péptidos catiónicos y enzimas líticas. Esta resistencia se relaciona con la estructura particular de su LPS y membrana externa, que confiere baja afinidad por receptores como TLR4, dificultando la activación completa de la NADPH-oxidasa y la formación de NETs (Moreno y Barquero-Calvo, 2020).

Los neutrófilos infectados no solo actúan como vehículos de diseminación, sino que también modulan específicamente la respuesta Th1 adaptativa. Se ha demostrado que atenúan la activación de linfocitos T CD4+ productores de IFN- γ , retrasando el establecimiento de una respuesta protectora efectiva. Este retraso permite que *Brucella* se expanda en los tejidos antes de que la inmunidad adaptativa se active plenamente, contribuyendo a la cronicidad de la infección (Mora-Cartín et al., 2019; Moreno y Barquero-Calvo, 2020).

A pesar de esta base de información, aún se desconoce cuáles son los elementos que determinan la cronicidad de esta infección. Incluso después de que la respuesta inmune adaptativa ya se ha desarrollado, los neutrófilos continúan modulando el curso de la infección de *B. abortus* (Mora-Cartín et al., 2019). Los hallazgos generados por nuestro grupo de investigación en el contexto del papel de los neutrófilos y su papel en la inmunidad en brucelosis están descritos en la siguiente revisión exhaustiva (Barquero-Calvo y Moreno, 2020).

Aportes sobre el papel del complemento durante una brucelosis. Otro sistema de la inmunidad innata de primera línea que se activa con la presencia de microorganismos que han invadido los tejidos es el complemento, sistema constituido por un conjunto de proteínas efectoras que tienen actividad microbicida y proinflamatoria (Schatz-Jakobsen et al., 2016).

Las proteínas del complemento también reconocen PAMPs en los microorganismos, induciendo a que se dispare una “cascada” de moléculas efectoras con múltiples funciones biológicas. Entre las más sobresalientes están: *i*) la atracción de células inmunes al sitio en donde está el microorganismo invasor (quimiotaxis); *ii*) el aumento de la permeabilidad de los vasos sanguíneos para que los neutrófilos y otras células migren a través de los endotelios; *iii*) la opsonización de los microorganismos invasores para que sean fagocitados por los neutrófilos y otras células fagocíticas; *iv*) la activación de células para la liberación de citoquinas (moléculas efectoras paracrinae que activan otras células y; *v*) en algunos casos (dependiendo de la especie de animal) la lisis de los microorganismos. Al igual que los neutrófilos, el complemento también colabora con la inmunidad adaptativa en la eliminación de microorganismos invasores, en particular con los anticuerpos, pero también con los linfocitos efectores (Jayaraman et al., 2024).

Entre los principales hallazgos realizados por nuestro grupo de investigación está que las brucelas son resistentes al efecto microbicida del complemento y no activan plenamente la cascada de efectores (Barquero-Calvo et al., 2007). En estudios posteriores se determinó que *B. abortus* es capaz de adsorber una gran cantidad de proteínas del suero humano, incluyendo proteínas del complemento. Pese a esta observación, las bacterias resisten al efecto lítico del complemento (Mora-Cartín et al., 2016), sugiriendo la existencia de mecanismos activos de evasión de complemento. Otro hallazgo muy interesante es que, bajo las mismas condiciones, *B. abortus* prácticamente no adsorbe proteínas del suero de ratón, evidenciando las diferencias que pueden existir en la manera que *Brucella* interacciona con componentes de inmunidad de diferentes hospederos o por variaciones de la pared celular de la bacteria, ya que mutantes rugosos (que carecen de cadena O) sí son reconocibles por el sistema inmune innato murino, incluido el complemento, favoreciendo su eliminación (Mora-Cartín et al., 2016). Un aporte interesante es que ratones depletados de complemento e infectados con *Brucella* eliminan la bacteria del bazo de forma más eficiente tras siete días de infección que los ratones del grupo control. Se observó un aumento significativo en los niveles de interferón- γ así como de IL-10 que además ejerce funciones reguladoras (González-Espinoza et al., 2018). Interesantemente, este mismo fenómeno se observó en ratones depletados de neutrófilos (Barquero-Calvo et al., 2013), sugiriendo que puede corresponder a un fenómeno más amplio que involucra modulación de varios componentes de la inmunidad innata.

Mediante un estudio proteómico se identificaron y cuantificaron proteínas del suero que interaccionan con la superficie de *Brucella*, con el fin de elucidar los mecanismos moleculares que expliquen la evasión del complemento por *Brucella*. Se identificaron un total de 96 proteínas séricas, en su mayoría relacionadas con el sistema de complemento y la coagulación.

Entre las proteínas detectadas están reguladoras de complemento; el secuestro de estas proteínas para la evasión del complemento es conocido en otros modelos bacterianos ([González-Espinoza, 2018](#)), lo que refuerza la hipótesis de que la interacción con factores séricos desempeña un papel clave en la modulación de la respuesta inmune como parte de la estrategia de *Brucella* para persistir y establecer la infección ([González-Espinoza et al., 2018](#)).

Aportes sobre el papel de la médula ósea y omento (epiplón) como reservorios de persistencia e inmunomodulación en brucelosis. *Brucella* reside usualmente dentro de células del sistema fagocítico mononuclear y otras células como los trofoblastos donde se establece dentro de retículo endoplásmico como su nicho de replicación. Sin embargo, existen órganos dentro del hospedero que se convierten en reservorios al albergar estos nichos intracelulares que promueven las infecciones crónicas, la persistencia bacteriana y las recaídas en personas con brucelosis. Entre los reservorios mencionados están la médula ósea y el omento. En parte esto se debe al aislamiento y al difícil acceso de estos nichos para el establecimiento de una respuesta inmune eficiente, así como de tratamientos terapéuticos ([González-Espinoza et al., 2021](#)).

En un estudio realizado por nuestro grupo sobre el papel de la médula ósea en la persistencia de *B. abortus* se observó que (i) las cargas de *B. abortus* en médula ósea permanecen constantes y son duraderas; (ii) la médula ósea infectada por *B. abortus* muestra modificaciones histopatológicas asociadas con un mayor número de células madre hematopoyéticas progenitoras activas, neutrófilos y linfocitos CD4 + durante la fase aguda de la infección; y (iii) los tres tipos de células infectadas en la médula ósea son monocitos, neutrófilos y células progenitoras de la línea granulocítica. Además, planteamos la hipótesis de que los neutrófilos de médula ósea pueden servir como vehículos para la dispersión de *Brucella*, siguiendo la hipótesis del caballo de Troya; que las células progenitoras oligopotententes mieloides infectadas con *B. abortus* pueden diferenciarse en células infectadas maduras; y que los monocitos son los reservorios de *Brucella* más probables en la médula ósea. Estas células pueden ser la fuente de las frecuentes recaídas observadas en individuos tratados con antibióticos ([Gutiérrez-Jiménez et al, 2018](#)).

El omento, también conocido como epiplón, es un tejido adiposo visceral altamente vascularizado ubicado en la cavidad peritoneal. Este órgano filtra el líquido peritoneal y contiene agregados de células inmunitarias denominados “*milky spots*”, características que lo definen como un órgano linfoide terciario con propiedades inmunológicas particulares. Hasta ahora, su papel en la infección por *Brucella* no había sido explorado. En este contexto, se demuestra por primera vez que *B. abortus* infecta y se replica en los macrófagos del omento murino, persistiendo en este órgano durante largos tiempos de infección, este estudio fue liderado principalmente por el Centro de Inmunología de Marsella en Francia. Este hallazgo posiciona al omento como un posible nuevo reservorio de *Brucella*, dado su papel en facilitar la persistencia bacteriana.

Durante la fase crónica de la infección en este órgano, *Brucella* induce un reclutamiento sostenido de células de la inmunidad innata, incluyendo macrófagos, monocitos y neutrófilos. Además de acumularse en el tejido, estas células adquieren un fenotipo inmunosupresor caracterizado por la expresión del ligando de muerte programada 1 (PD-L1), un regulador clave de la respuesta de células T, y del antígeno 1 de células madre (Sca-1), un marcador emergente de monocitos reguladores. La persistencia de estas poblaciones celulares en el omento depende del determinante involucrado en la estructura del lipopolisacárido (LPS) de *Brucella*, previamente estudiado por nuestro grupo.

El mecanismo inmunosupresor fue mediado por los neutrófilos PD-L1⁺Sca-1⁺ del omento, que producen niveles elevados de IL-1RA, un antagonista del receptor de IL-1, lo cual conduce a una hiporrespuesta de las células T (Pelligrini et al., 2025). Estos hallazgos sustentan la hipótesis previamente planteada por Barquero et al., en la cual los neutrófilos, en este caso PD-L1⁺Sca-1⁺, promueven la inmunosupresión de células T CD4⁺ y CD8⁺ (Barquero-Calvo et al., 2013). Así, el omento se presenta como un reservorio clave en la persistencia de *B. abortus* y en la modulación de la respuesta inmunitaria durante la brucelosis crónica.

Conclusiones y Perspectivas futuras. El estudio de la respuesta inmune ante una brucelosis en Costa Rica refleja una historia de avances científicos, cooperación institucional, alianzas internacionales y retos persistentes. Desde los primeros reportes de casos humanos hasta la fecha, el país ha construido un cuerpo de conocimiento sólido y una red institucional eficiente.

Los aportes hechos en Costa Rica sobre el estudio de brucelosis no solo tienen impacto local, sino que sirven como referente regional y global, demostrando que la combinación de investigación académica, políticas públicas y cooperación internacional puede generar soluciones sostenibles a problemas zoonóticos complejos.

El futuro exige mantener este impulso, con énfasis en innovación diagnóstica, desarrollo de vacunas seguras, vigilancia epidemiológica robusta y educación comunitaria. Solo así será posible avanzar hacia la erradicación de la brucelosis y consolidar la inmunología aplicada como una herramienta estratégica para la salud pública y veterinaria en Costa Rica.

BIBLIOGRAFÍA

Abi-Abdallah, D.S., Egan, C.E., Butcher, B.A., Denkers, E.Y. (2011). Mouse neutrophils are professional antigen-presenting cells programmed to instruct Th1 and Th17 T-cell differentiation. *Int Immunol.*, 23(5),317-326. doi: [10.1093/intimm/dxr007](https://doi.org/10.1093/intimm/dxr007).

About, F., Pastre, T., Boutrou, M., Martinez, A. Y., Melzani, A., Peugny, S., Michaud, C., Zouaoui, S., Carage, T., Rose, V.S., Demar, M., Lavigne, J.P., Djossou, F., O'Callaghan, D., Epelboin, L., Kerié, A. (2023). Novel Species of *Brucella* Causing Human Brucellosis, French Guiana. *Emerg Infect Dis.*, 29(2):333-340. doi: [10.3201/eid2902.220725](https://doi.org/10.3201/eid2902.220725).

Akira, S., Uematsu, S., Takeuchi, O. (2006). Pathogen recognition and innate immunity. *Cell*, 124(4):783-801. doi: [10.1016/j.cell.2006.02.015](https://doi.org/10.1016/j.cell.2006.02.015).

Barquero-Calvo, E., Chaves-Olarte, E., Weiss, D.S., Guzmán-Verri, C., Chacón- Díaz, C., Rucavado, A., Moriyón, I., Moreno, E. (2007). *Brucella abortus* uses a stealthy strategy to avoid activation of the innate immune system during the onset of infection. *PLoS One*, 18;2(7):e631. doi: [10.1371/journal.pone.0000631](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0000631)

- Barquero-Calvo, E., Conde-Alvarez, R., Chacón-Díaz, C., Quesada-Lobo, L., Martirosyan, A., Guzmán-Verri, C., Iriarte, M., Mancek-Keber, M., Jerala, R., Gorvel, J.P., Moriyón, I., Moreno, E., Chaves-Olarte, E. (2009). The differential interaction of *Brucella* and *Ochrobactrum* with innate immunity reveals traits related to the evolution of stealthy pathogens. *PLoS One*, 16;4(6):e5893. doi: [10.1371/journal.pone.0005893](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0005893).
- Barquero-Calvo, E., Martirosyan, A., Ordoñez-Rueda, D., Arce-Gorvel, V., Alfaro-Alarcón, A., Lepidi, H., Malissen, B., Malissen, M., Gorvel, J.P., Moreno, E. (2013). Neutrophils exert a suppressive effect on Th1 responses to intracellular pathogen *Brucella abortus*. *PLoS Pathog.*, 9(2):e1003167. doi: [10.1371/journal.ppat.1003167](https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1003167).
- Barquero-Calvo, E., Mora-Cartín, R., Arce-Gorvel, V., de Diego, J.L., Chacón-Díaz, C., Chaves-Olarte, E., Guzmán-Verri, C., Buret, A.G., Gorvel, J.P., Moreno, E. (2015) *Brucella abortus* Induces the Premature Death of Human Neutrophils through the Action of Its Lipopolysaccharide. *PLoS Pathog.*, 11(5): e1004853. doi: [10.1371/journal.ppat.1004853](https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1004853).
- Chacón-Díaz, C., Altamirano-Silva, P., González-Espinoza, G., Medina, M.C., Alfaro-Alarcón, A., Bouza-Mora, L., Jiménez-Rojas, C., Wong, M., Barquero-Calvo, E., Rojas, N., Guzmán-Verri, C., Moreno, E., Chaves-Olarte, E. (2015). *Brucella canis* is an intracellular pathogen that induces a lower proinflammatory response than smooth zoonotic counterparts. *Infect Immun.*, 83(12):4861-70. doi: [10.1128/IAI.00995-15](https://doi.org/10.1128/IAI.00995-15).
- Conde-Álvarez, R., Arce-Gorvel, V., Iriarte, M., Manček-Keber, M., Barquero-Calvo, E., Palacios-Chaves, L., Chacón-Díaz, C., Chaves-Olarte, E., Martirosyan, A., von Bargen, K., Grilló, M.J., Jerala, R., Brandenburg, K., Llobet, E., Bengoechea, J.A., Moreno, E., Moriyón, I., Gorvel, J.P. (2012). The lipopolysaccharide core of *Brucella abortus* acts as a shield against innate immunity recognition. *PLoS Pathog.*, 8(5): e1002675. doi: [10.1371/journal.ppat.1002675](https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1002675).
- Elliott, M.R., Chekeni, F.B., Trampont, P.C., Lazarowski, E.R., Kadl, A., Walk, S.F., Park, D., Woodson, R.I., Ostankovich, M., Sharma, P., Lysiak, J.J., Harden, T.K., Leitinger, N., Ravichandran, K.S. (2009). Nucleotides released by apoptotic cells act as a find-me signal to promote phagocytic clearance. *Nature* 461(7261):282-6. doi: [10.1038/nature08296](https://doi.org/10.1038/nature08296).
- Foster, G., Osterman, B.S., Godfroid, J., Jacques, I., Cloeckert, A. (2007). *Brucella ceti* sp. nov. and *Brucella pinnipedialis* sp. nov. for *Brucella* strains with cetaceans and seals as their preferred hosts. *Int J Syst Evol Microbiol.*, 57(Pt 11):2688-2693. doi: [10.1099/ijs.0.65269-0](https://doi.org/10.1099/ijs.0.65269-0).
- González-Espinoza, G., Barquero-Calvo, E., Lizano-González, E., Alfaro-Alarcón, A., Arias-Gómez, B., Chaves-Olarte, E., Lomonte, B., Moreno, E., Chacón-Díaz, C. (2018). Depletion of Complement Enhances the Clearance of *Brucella abortus* in Mice. *Infect Immun.*, 86(10):e00567-18. doi: [10.1128/IAI.00567-18](https://doi.org/10.1128/IAI.00567-18).
- González-Espinoza, G. (2018). Interacción de *Brucella* sp., con proteínas del suero de su hospedero. Tesis Maestría Académica. Sistema de Estudios de Posgrado. Universidad de Costa Rica.
- González-Espinoza, G., Arce-Gorvel, V., Mémet, S., Gorvel, J.P. (2021). *Brucella*: Reservoirs and Niches in Animals and Humans. *Pathogens.*, 10(2):186. doi: [10.3390/pathogens10020186](https://doi.org/10.3390/pathogens10020186).
- Gutiérrez-Jiménez, C., Hysenaj, L., Alfaro-Alarcón, A., Mora-Cartín, R., Arce-Gorvel, V., Moreno, E., Gorvel, J.P., Barquero-Calvo, E. (2018). Persistence of *Brucella abortus* in the Bone Marrow of Infected Mice. *J Immunol Res.*2018:5370414. doi: [10.1155/2018/5370414](https://doi.org/10.1155/2018/5370414).
- Gutiérrez-Jiménez, C., Mora-Cartín, R., Altamirano-Silva, P., Chacón-Díaz, C., Chaves-Olarte, E., Moreno, E., Barquero-Calvo, E. (2019). Neutrophils as Trojan Horse Vehicles for *Brucella abortus* Macrophage Infection. *Front Immunol.*, 10:1012. doi: [10.3389/fimmu.2019.01012](https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.01012).
- Guzmán-Verri, C., González-Barrientos, R., Hernández-Mora, G., Morales, J.A., Baquero-Calvo, E., Chaves-Olarte, E., Moreno, E. (2012). *Brucella ceti* and brucellosis in cetaceans. *Front Cell Infect Microbiol.*, 2:3. doi: [10.3389/fcimb.2012.00003](https://doi.org/10.3389/fcimb.2012.00003).
- Jayaraman, A., Walachowski, S., Bosmann, M. (2024). The complement system: A key player in the host response to infections. *Eur J Immunol.*, 54(11):e2350814. doi: [10.1002/eji.202350814](https://doi.org/10.1002/eji.202350814).
- Kreutzer, D.L., Dreyfus, L.A., Robertson, D.C. (1979). Interaction of polymorphonuclear leukocytes with smooth and rough strains of *Brucella abortus*. *Infect Immun.*, 23(3):737-42. doi: [10.1128/iai.23.3.737-742.1979](https://doi.org/10.1128/iai.23.3.737-742.1979).
- Hernández-Mora, G., González-Barrientos, R., Morales, J.A., Chaves-Olarte, E., Guzmán-Verri, C., Barquero-Calvo E, De-Miguel, M.J., Marín, C.M., Blasco, J.M., Moreno, E. (2008). Neurobrucellosis in stranded dolphins, Costa Rica. *Emerg Infect Dis.* 14(9):1430-3. doi: [10.3201/eid1409.071056](https://doi.org/10.3201/eid1409.071056).
- Hernández-Mora, G., Bonilla-Montoya, R., Barrantes-Granados, O., Esquivel-Suárez, A., Montero-Caballero, D., González-Barrientos, R., Fallas-Monge, Z., Palacios-Alfaro, J.D., Baldi, M., Campos, E., Chanto, G., Barquero-Calvo, E., Chacón-Díaz, C., Chaves-Olarte, E., Guzmán Verri, C., Romero-Zúñiga, J.J., Moreno, E. (2017). Brucellosis in mammals of Costa Rica: An epidemiological survey. *PLoS One*, 12(8):e0182644. doi: [10.1371/journal.pone.0182644](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0182644).
- Hernández-Mora, G., Ruiz-Villalobos, N., Bonilla-Montoya, R., Romero-Zúñiga, J.J., Jiménez-Arias, J., González-Barrientos, R., Barquero-Calvo, E., Chacón-Díaz, C., Rojas, N., Chaves-Olarte, E., Guzmán-Verri, C., Moreno, E. (2017). Epidemiology of bovine brucellosis in Costa Rica: Lessons learned from failures in the control of the disease. *PLoS One* 12(8):e0182380. doi: [10.1371/journal.pone.0182380](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0182380).

- Hernández-Mora, G., Chacón-Díaz, C., Moreira-Soto, A., Barrantes-Granados, O., Suárez-Esquivel, M., Viquez-Ruiz, E., Barquero-Calvo, E., Ruiz-Villalobos, N., Hidalgo-Montealegre, D., González-Barrientos, R., Demeter, E.A., Estrella-Morales, J., Zúñiga-Pereira, A.M., Quesada-Gómez, C., Chaves-Olarte, E., Lomonte, B., Guzmán-Verri, C., Drexler, J.F., Moreno, E. (2023). Virulent *Brucella nosferati* infecting *Desmodus rotundus* has emerging potential due to the broad foraging range of its bat host for humans and wild and domestic animals. *mSphere*, 8(4):e0006123. doi: [10.1128/msphere.00061-23](https://doi.org/10.1128/msphere.00061-23)
- Lavigne, J.P., Magnan, C., Loubet, P., Sotto, A., O'Callaghan, D., Keriell, A. (2025). What's new in the diagnosis and treatment of human brucellosis? *Infect Dis Now*, 23;55(7):105121. doi: [10.1016/j.idnow.2025.105121](https://doi.org/10.1016/j.idnow.2025.105121).
- Mantovani, A., Cassatella, M.A., Costantini, C., Jaillon, S. (2011). Neutrophils in the activation and regulation of innate and adaptive immunity. *Nat Rev Immunol.*, 11(8):519-31. doi: [10.1038/nri3024](https://doi.org/10.1038/nri3024).
- Martirosyan, A., Moreno, E., Gorvel, J.P. (2011). An evolutionary strategy for a stealthy intracellular *Brucella* pathogen. *Immunol Rev.*, 240(1):211-34. doi: [10.1111/j.1600-065X.2010.00982.x](https://doi.org/10.1111/j.1600-065X.2010.00982.x).
- Mora-Cartín, R., Chacón-Díaz, C., Gutiérrez-Jiménez, C., Gurdíán-Murillo, S., Lomonte, B., Chaves-Olarte, E., Barquero-Calvo, E., Moreno, E. (2016). N-Formyl- Perosamine Surface Homopolysaccharides Hinder the Recognition of *Brucella abortus* by Mouse Neutrophils. *Infect Immun.*, 24;84(6):1712-21. doi: [10.1128/IAI.00137-16](https://doi.org/10.1128/IAI.00137-16).
- Mora-Cartín, R., Gutiérrez-Jiménez, C., Alfaro-Alarcón, A., Chaves-Olarte, E., Chacón-Díaz, C., Barquero-Calvo, E., Moreno, E. (2019). Neutrophils Dampen Adaptive Immunity in Brucellosis. *Infect Immun.*, 87(5):e00118-19. doi: [10.1128/IAI.00118-19](https://doi.org/10.1128/IAI.00118-19).
- Moreno, E., Moriyón, I. The genus *Brucella*. In: Dworkin M, Falkow S, Rosenberg E, Schleifer K-H, Stackebrandt E, editors. *The Prokaryotes*, vol. 5. New York: Springer- Verlag; 2006. pp. 315–456.
- Moreno, E., Barquero-Calvo, E. (2020). The Role of Neutrophils in Brucellosis. *Microbiol Mol Biol Rev.*, 84(4):e00048-20. doi: [10.1128/MMBR.00048-20](https://doi.org/10.1128/MMBR.00048-20).
- Pellegrini, J.M., González-Espinoza, G., Shayan, R.R., Hysenaj, L., Rouma, T., Arce- Gorvel, V., Lelouard, H., Popoff, D., Zhao, Y., Hanniffy, S., Castillo-Zeledón, A., Loperena-Barber, .M., Celis-Gutierrez, J., Mionnet, C., Bosilkovski, M., Solera, J., Muraille, E., Barquero-Calvo, E., Moreno, E., Conde-Álvarez, R., Moriyón, I., Gorvel, J.P., Mémet, S. (2025). *Brucella abortus* impairs T lymphocyte responsiveness by mobilizing IL-1RA-secreting omental neutrophils. *Nat Commun.*, 16(1):862. doi: [10.1038/s41467-024-55799-2](https://doi.org/10.1038/s41467-024-55799-2).
- Schatz-Jakobsen, J.A., Pedersen, D.V., Andersen, G.R. (2016). Structural insight into proteolytic activation and regulation of the complement system. *Immunol Rev.*, 274(1):59-73. doi: [10.1111/imr.12465](https://doi.org/10.1111/imr.12465).
- Scholz, H.C., Hubalek, Z., Sedláček, I., Vergnaud, G., Tomaso, H., Al Dahouk, S., Melzer, F., Kämpfer, P., Neubauer, H., Cloeckeaert, A., Maquart, M., Zygmunt, M.S., Whatmore, A.M., Falsen, E., Bahn, P., Göllner, C., Pfeffer, M., Huber, B., Busse, H.J., Nöckler, K. (2008). *Brucella microti* sp. nov., isolated from the common vole *Microtus arvalis*. *Int J Syst Evol Microbiol.*, 58(Pt 2):375-82. doi: [10.1099/ijs.0.65356-0](https://doi.org/10.1099/ijs.0.65356-0).
- Scholz HC, Nöckler K, Göllner C, Bahn P, Vergnaud G, Tomaso H, Al Dahouk S, Kämpfer P, Cloeckeaert A, Maquart M, Zygmunt MS, Whatmore AM, Pfeffer M, Huber B, Busse HJ, De BK. *Brucella inopinata* sp. nov., isolated from a breast implant infection. *Int J Syst Evol Microbiol.* 2010 Apr;60(Pt 4):801-808. doi: [10.1099/ijs.0.011148-0](https://doi.org/10.1099/ijs.0.011148-0). Epub 2009 Aug 6. PMID: 19661515.
- Scholz, H.C., Revilla-Fernández, S., Dahouk, S.A., Hammerl, J.A., Zygmunt, M.S., Cloeckeaert, A., Koylass, M., Whatmore, A.M., Blom, J., Vergnaud, G., Witte, A., Aistleitner, K., Hofer, E. (2016). *Brucella vulpis* sp. nov., isolated from mandibular lymph nodes of red foxes (*Vulpes vulpes*). *Int J Syst Evol Microbiol.*, 66(5):2090- 2098. doi: [10.1099/ijs.0.000998](https://doi.org/10.1099/ijs.0.000998).
- Scholz, H.C., Mühldorfer, K., Shilton, C., Benedict, S., Whatmore, A.M., Blom, J., Eisenberg, T. (2016). The Change of a Medically Important Genus: Worldwide Occurrence of Genetically Diverse Novel *Brucella* Species in Exotic Frogs. *PLoS One*, 11(12):e0168872. doi: [10.1371/journal.pone.0168872](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0168872).
- Suárez-Esquivel, M., Ruiz-Villalobos, N., Jiménez-Rojas, C., Barquero-Calvo, E., Chacón-Díaz, C., Viquez-Ruiz, E., Rojas-Campos, N., Baker, K.S., Oviedo- Sánchez, G., Amuy, E., Chaves-Olarte, E., Thomson, N.R., Moreno, E., Guzmán-Verri, C. (2017). *Brucella neotomae* Infection in Humans, Costa Rica. *Emerg Infect Dis.*, 23(6):997-1000. doi: [10.3201/eid2306.162018](https://doi.org/10.3201/eid2306.162018).
- Suárez-Esquivel, M., Chaves-Olarte, E., Moreno, E., Guzmán-Verri, C. (2020). *Brucella Genomics: Macro and Micro Evolution*. *Int J Mol Sci.*, 21(20):7749. doi: [10.3390/ijms21207749](https://doi.org/10.3390/ijms21207749).
- Suárez-Esquivel, M., Ruiz-Villalobos, N., Hidalgo-Jara, W., Chacón-Díaz, C., Zúñiga-Pereira, A.M., Masís-Mora, M., Fernández-Fernández, E., Hernández-Mora, G., Barquero-Calvo, E., Chaves-Olarte, E., Thomson, N.R., Foster, J.T., Moreno, E., Guzmán-Verri, C. (2021). Canine brucellosis in Costa Rica reveals widespread *Brucella canis* infection and the recent introduction of foreign strains. *Vet Microbiol.*, 257:109072. doi: [10.1016/j.vetmic.2021.109072](https://doi.org/10.1016/j.vetmic.2021.109072).
- Thomas, C.J., Schroder, K. (2013). Pattern recognition receptor function in neutrophils. *Trends Immunol.*, 34(7):317-28. doi: [10.1016/j.it.2013.02.008](https://doi.org/10.1016/j.it.2013.02.008).
- Tian, T., Zhu, Y., Shi, J., Shang, K., Yin, Z., Shi, H., He, Y., Ding, J., Zhang, F. (2024). The development of a human *Brucella* mucosal vaccine: What should be considered? *Life Sci.*, 355:122986. doi: [10.1016/j.lfs.2024.122986](https://doi.org/10.1016/j.lfs.2024.122986).

Revisión Inmunología

Travis, J. (2009). Origins. On the origin of the immune system. *Science*, 324(5927):580-2. doi: [10.1126/science.324_580](https://doi.org/10.1126/science.324_580).

van Zandbergen, G., Gieffers, J., Kothe, H., Rupp, J., Bollinger, A., Aga, E., Klinger, M., Brade, H., Dalhoff, K., Maass, M., Solbach, W., Laskay T. (2004). *Chlamydia pneumoniae* multiply in neutrophil granulocytes and delay their spontaneous apoptosis. *J Immunol.*, 172(3):1768-76. doi: [10.4049/jimmunol.172.3.1768](https://doi.org/10.4049/jimmunol.172.3.1768).

Villalobos-Vindas, J.M., Amuy, E., Barquero-Calvo, E., Rojas, N., Chacón-Díaz, C., Chaves-Olarte, E., Guzman-Verri, C., Moreno, E. (2017). Brucellosis caused by the wood rat pathogen *Brucella neotomae*: two case reports. *J Med Case Rep.*, 11(1):352. doi: [10.1186/s13256-017-1496-8](https://doi.org/10.1186/s13256-017-1496-8)

Woldehiwet, Z. (2007). Immune evasion and immunosuppression by *Anaplasma phagocytophilum*, the causative agent of tick-borne fever of ruminants and human granulocytic anaplasmosis. *Vet J*, 175(1):37-44. doi: [10.1016/j.tvjl.2006.11.019](https://doi.org/10.1016/j.tvjl.2006.11.019).

Wright, S.E., Rewers-Felkins, K.A., Chowdhury, N.I., Ahmed, J., Srivastava, S.K., Lockwood-Cooke, P.R. Tucarezol down-modulation of MUC1-stimulated human mononuclear cells. *Immunol Invest.*, 43(2):160-9. doi: [10.3109/08820139.2013.860161](https://doi.org/10.3109/08820139.2013.860161).