

Implicación de los receptores LXR en trastornos autoinmunes, “cuando el propio cuerpo es el enemigo”

Noelia Alonso González

Antonio Castrillo (director de la investigación)

La retirada de las células que mueren de manera programada (apoptóticas) es esencial para mantener el perfecto funcionamiento del sistema inmune. Los macrófagos son las principales células encargadas de fagocitar las células apoptóticas, sin embargo, los mecanismos moleculares de transcripción génica que regulan esta fagocitosis no están descritos en su totalidad. En este artículo demostramos que la ingesta de células apoptóticas activa a los receptores LXR en el macrófago e induce la expresión del gen codificante para la proteína MER, que es esencial para la fagocitosis de células apoptóticas. Además, los macrófagos procedentes de ratones genéticamente modificados, carentes de los receptores LXR, exhiben un defecto en la fagocitosis de células apoptóticas. Asimismo, estos ratones manifiestan fallos en la auto-tolerancia, generan auto-anticuerpos y glomerulonefritis, síntomas del desarrollo de un trastorno autoinmune.

Effective clearance of apoptotic cells is essential for immune homeostasis. Macrophages are the main cells that engulf apoptotic cells, however, the transcriptional pathways that allow macrophages to sense and respond to apoptotic cells are poorly defined. We demonstrate here that ingestion of apoptotic cells activates LXR in the macrophage and induces the expression of the gene encoding the protein MER, a critical protein for phagocytosis of apoptotic cells. In addition, macrophages from genetically modified mice lacking the LXR receptor, exhibit a defect in phagocytosis of apoptotic cells. Furthermore, these mice manifest failures in self-tolerance and generate autoantibodies and glomerulonephritis, symptoms of developing an autoimmune disorder.

Introducción

La apoptosis es un fenómeno de muerte celular programada, que se produce a través de una serie de eventos controlados que culminan con la eliminación de los restos celulares sin iniciar una respuesta inflamatoria¹⁻³. En general, las células fagocíticas, reconocen una serie de cambios que los lípidos o hidratos de carbono muestran en el exterior de la célula apoptótica, como fosfatidilserina (PtdSer), un lípido de membrana localizado siempre en

la cara interna de la membrana plasmática^{4,5}. Estas señales que exhiben las células apoptóticas, conocidas como “señales *eat me*”, en ocasiones actúan unidas a unas moléculas “puente”, como MFGE8, GAS6 o el factor de complemento C1q⁶⁻⁸, y son reconocidas por receptores específicos en la membrana de la célula fagocítica. Estos receptores incluyen la familia de receptores TAM (Tyro3, α Axl, y Mer), $\alpha_v\beta_3$ -integrina, Tim4 y CD36^{4,9-11}.

Tras la ingesta de células apoptóticas, los macrófagos activan me-

canismos mediante los que evitan la generación de una respuesta inmune contra antígenos libres procedentes de las células apoptóticas¹². Si estos mecanismos no están debidamente regulados, la acumulación crónica del material intracelular libre puede tener consecuencias patológicas^{13,14}. La inflamación resultante y la estimulación de la respuesta inmune adaptativa contra los auto-antígenos puede desencadenar autoinmunidad^{4,15}. Las vías transcripcionales que integran la retirada de células apoptóticas y

los efectos inmunosupresores de las células apoptóticas, aún no se han caracterizado.

Los Receptores X hepáticos (Liver X Receptors, LXR α y LXR β) son factores de transcripción, es decir, regulan la transcripción de una serie de genes "diana", y son activados por oxisteroles. Hasta el momento se conoce que estos receptores actúan como sensores endógenos de colesterol celular^{16, 17}. La acumulación de lipoproteínas derivadas del colesterol en los macrófagos activa los receptores LXR y desencadena la inducción transcripcional de una serie de genes implicados en la retirada del colesterol¹⁸. Además, se ha demostrado que la activación farmacológica de LXRs inhibe la expresión de genes inflamatorios^{19, 20}.

La capacidad de LXRs para responder por un lado a lípidos fagocitados y para modular la inflamación por otro lado, sitúa a estos receptores como firmes candidatos de estar implicados en distintos contextos fagocíticos.

Material y métodos

Animales de experimentación

Los ratones Lxr $\alpha\beta$ -/- de la cepa C57 Bl/6 fueron proporcionados por David Mangelsdorf (UTSW)¹. Todos los ratones fueron alimentados con dieta estándar y mantenidos en condiciones libres de patógenos en las instalaciones del animalario de la Universidad de Las Palmas de Gran Canaria (ULPGC). Los experimentos

con animales se llevaron a cabo conforme al comité de Investigación ULPGC.

Experimentos de fagocitosis in vitro

Los macrófagos peritoneales de ratón fueron obtenidos por sucesivos lavados de la cavidad peritoneal con PBS (Buffer fosfato) de ratones que habían sido inyectados con tioglicolato durante tres días. Las células apoptóticas proceden del timo y se indujo la apoptosis mediante el tratamiento con dexametasona. Los timocitos apoptóticos marcados con fluorescencia verde fueron añadidos al cultivo de macrófagos y cultivados con ellos durante 30, 60 y 90 minutos. Tras el co-cultivo, se realizaron diversos lavados con PBS frío varias veces para retirar los timocitos que no hubieran sido fagocitados por los macrófagos. Las imágenes se analizaron en un microscopio confocal. Además se realizó el conteo de los macrófagos que habían ingerido timocitos apoptóticos representado como índice de fagocitosis.

Experimentos de fagocitosis in vivo

Para evaluar la fagocitosis in vivo se llevó a cabo un experimento en el que se indujo la apoptosis masiva de células del timo en ratones, como se describió previamente²⁶. Se cuantificó el porcentaje de células apoptóticas libres y células apoptóticas totales mediante la tinción con FITC-Anexina V y el método de TUNEL (kit de detección de Muerte

celular, de Roche). Para el análisis de microscopía electrónica de transmisión, los timos de ratones tratados 24 h con dexametasona, fueron extraídos, fijados con OsO₄ al 2%, deshidratados e integrados en la resina de epoxi en la instalación de microscopía electrónica de la ULPGC.

Inmunofluorescencia

Los tejidos fueron recogidos del animal, directamente embebidos en el compuesto OCT (Tissue-Tek) e inmediatamente congelado en Nitrógeno líquido e Isopentano. Se realizaron cortes de un grosor de 4 μ m que fueron teñidos con anticuerpos conjugados con fluorescencia. Los núcleos fueron teñidos con un medio de montaje acuoso que contiene el colorante para ácidos nucleicos DAPI (Vector).

Parámetros bioquímicos

La presencia de anticuerpos antinucleares ANA y autoanticuerpos dirigidos contra dsDNA e histonas fue examinada en suero de ratón mediante el método de ELISA usando el kit de Mesacup ANA de MBL.

Análisis de la expresión génica

El RNA total fue obtenido usando el reactivo TRIzol (Invitrogen). El RNA total se transcribió a cDNA (DNA copia) usando el kit de transcripción inversa iScript (BioRad) según el protocolo de fabricante. La PCR cuantitativa a tiempo real se realizó mediante cuantificación de la fluores-

cencia adquirida por las muestras, usando un termociclador (Applied Biosystems 7900). La expresión fue normalizada con la expresión del gen de control 36B4.

Análisis estadístico

Los datos fueron expresados como \pm SD (media \pm desviación estándar). El análisis estadístico fue realizado usando la prueba de t de Student para dos muestras. Para múltiples comparaciones, los datos fueron evaluados por el análisis multivariable de la varianza (ANOVA). Los valores de $p < 0.05$ se consideran significativos.

Resultados

Defectos en la fagocitosis de células apoptóticas en macrófagos LXR $\alpha\beta$ -/-

Para investigar un papel posible de LXR en la retirada de células apoptóticas, se cocultivaron timocitos apoptóticos con macrófagos peritoneales procedentes de ratones WT y LXR $\alpha\beta$ -/-. Encontramos que los macrófagos WT fagocitan las células apoptóticas *in vitro* eficazmente, en cambio, hay un porcentaje significativamente menor de los macrófagos procedentes de ratones LXR $\alpha\beta$ -/- que fagociten eficientemente (Fig. 1A). Para determinar si la retirada de las células apoptóticas se podría mejorar con la estimulación exógena de la actividad de LXR, los macrófagos fueron cultivados con el ligando sintético de

Figura 1. La señalización de LXR regula la fagocitosis de células apoptóticas.

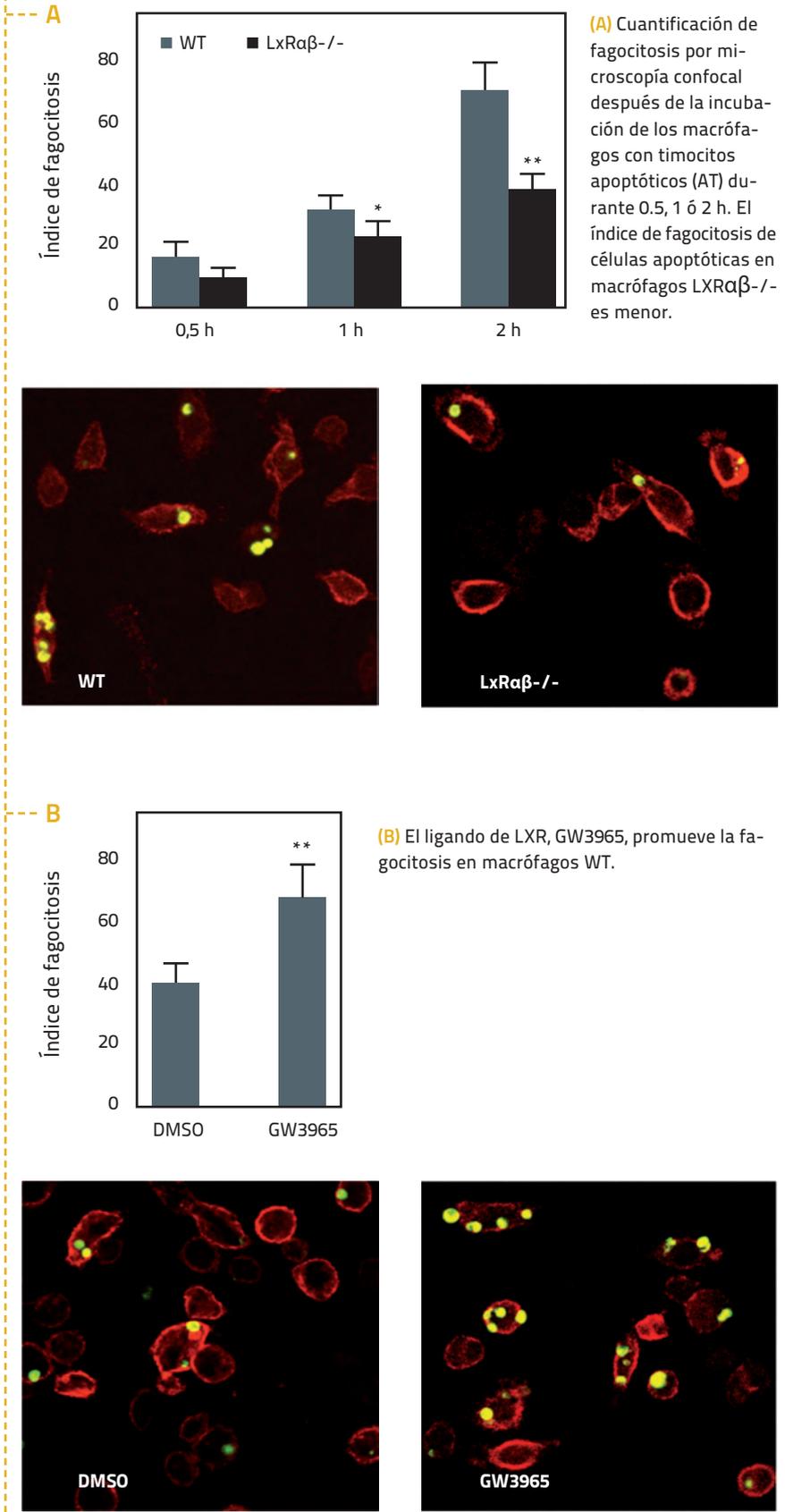
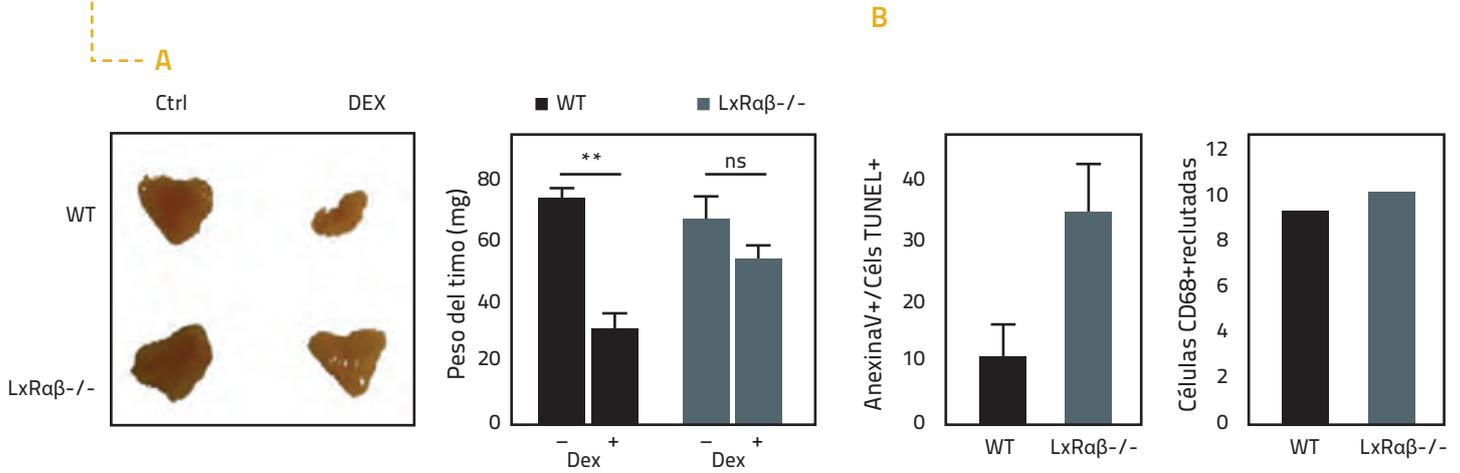
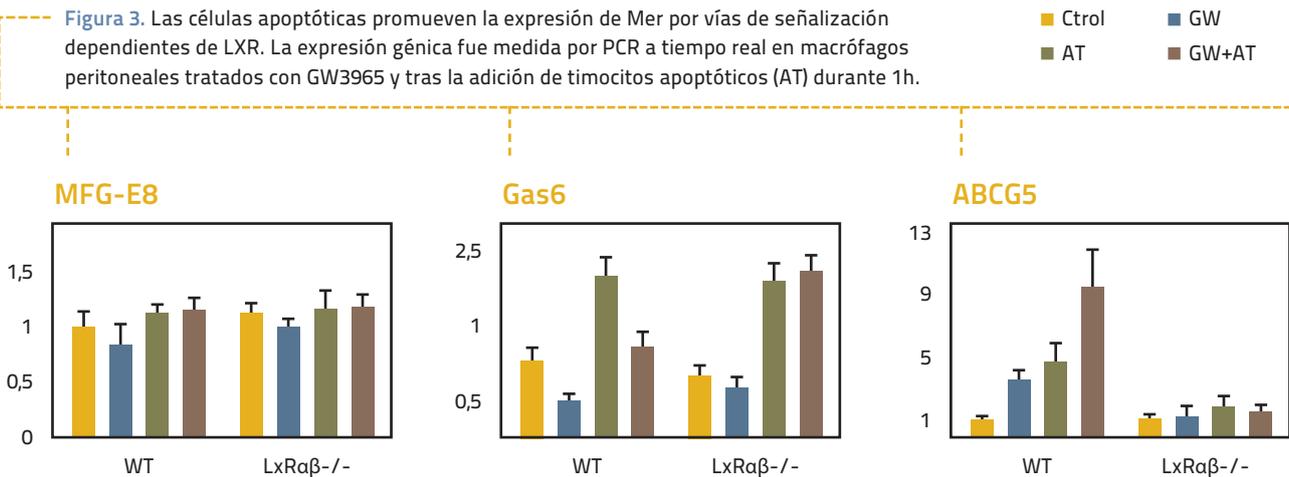


Figura 2. Defecto de fagocitosis de células apoptóticas *in vivo* en timo


(A) Ratones de 4 semanas fueron inyectados con 0.2 mg dexametasona (dex), se aislaron los timos 24 h más tarde y se pesaron, obteniendo una disminución de la masa tímica mayor en WT que en LXRαβ-/-.

(B) El porcentaje de células AnexinaV+ / TUNEL+ y presencia de macrófagos fue evaluado en suspensiones celulares por citometría de flujo.

Figura 3. Las células apoptóticas promueven la expresión de Mer por vías de señalización dependientes de LXR. La expresión génica fue medida por PCR a tiempo real en macrófagos peritoneales tratados con GW3965 y tras la adición de timocitos apoptóticos (AT) durante 1h.


LXR, GW3965, durante 48 horas y luego se cocultivaron con las células apoptóticas durante 1 h. Observamos que el ligando GW3965 aumenta la capacidad fagocítica de los macrófagos (Fig. 1B), como se muestra en las imágenes de microscopía confocal de la figura 1B.

Fagocitosis de células apoptóticas *in vivo*, en timo de ratón

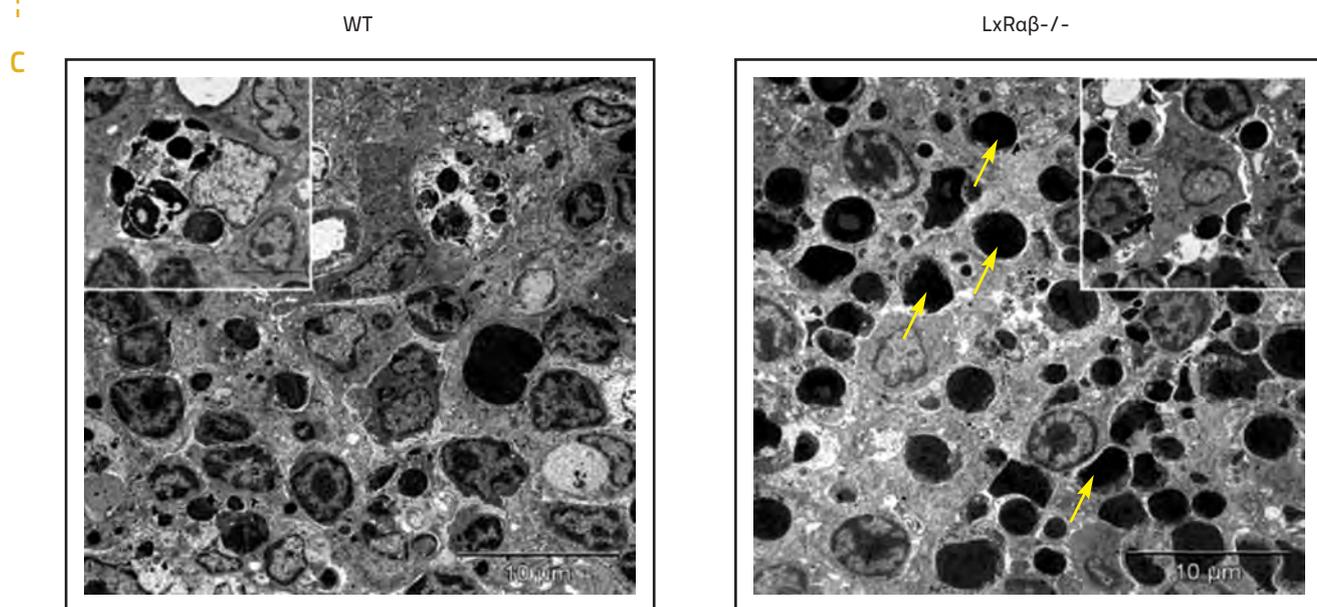
Tras 24 h de estimulación con dexametasona, los timos de ratones WT mostraban una marcada pérdida de peso (Fig. 2A) así como menor porcentaje de células Anexina V posi-

tivas, es decir, células apoptóticas libres en el tejido (Fig. 2B). Por el contrario, la presencia de macrófagos CD68+ en los timos de ratones WT y LXRαβ-/- no muestra grandes diferencias, indicando una retirada ineficaz de las células apoptóticas en el timo de ratones LXRαβ-/-. Esta observación se corroboró con la observación de las imágenes obtenidas por microscopía electrónica de transmisión (Fig. 2C), en las que se aprecia un mayor número de células apoptóticas libres en el timo del ratón LXRαβ-/- (flechas). Asimismo, es frecuente la presencia de varios cuerpos apoptóticos en el interior de

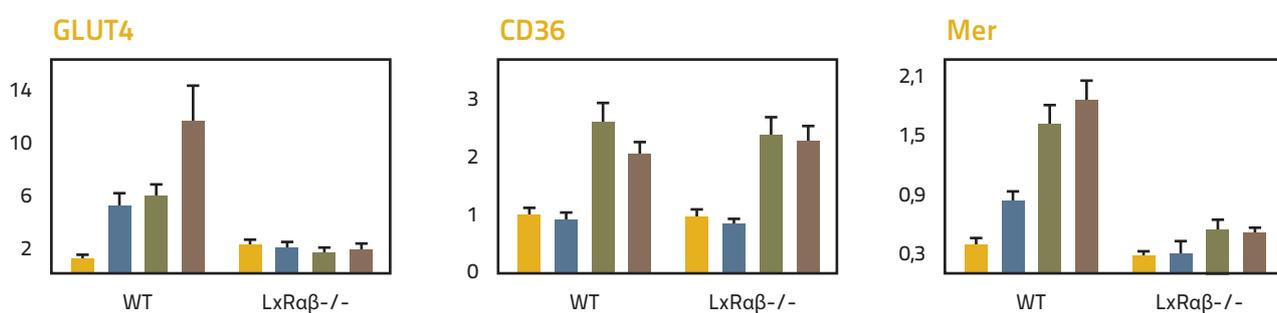
macrófagos WT, sin embargo, encontramos macrófagos LXRαβ-/- incapaces de ingerir las células apoptóticas que se acumulan a su alrededor (ver recuadros en Fig. 2C).

Regulación transcripcional dependiente de LXRs tras la retirada de células apoptóticas

El análisis de la expresión de algunos genes diana de LXR y de algunos genes implicados en la retirada de las células apoptóticas, llevado a cabo mediante estudios de PCR a tiempo real, muestra unos resultados sorprendentes. La expresión de



(C) Por último se evaluaron cortes de timo por microscopía electrónica de transmisión.



los genes diana de LXR se vio inducida tras la ingesta de timocitos apoptóticos (AT) en macrófagos WT. Por el contrario, estos genes no responden a la ingesta de células apoptóticas en macrófagos LXRαβ-/- (Fig. 3). Por otro lado, la expresión de algunos genes implicados en la fagocitosis de células apoptóticas aumentaba tras la fagocitosis de una manera independiente de LXR. Sin embargo, la expresión del gen Mer sufría una regulación similar a la de los genes diana de LXR tras la fagocitosis de células apoptóticas. Además, había un aumento de su expresión en macrófagos WT trata-

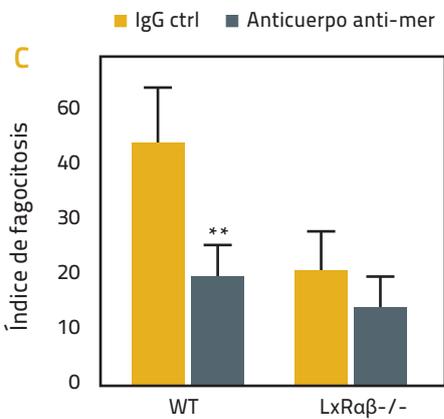
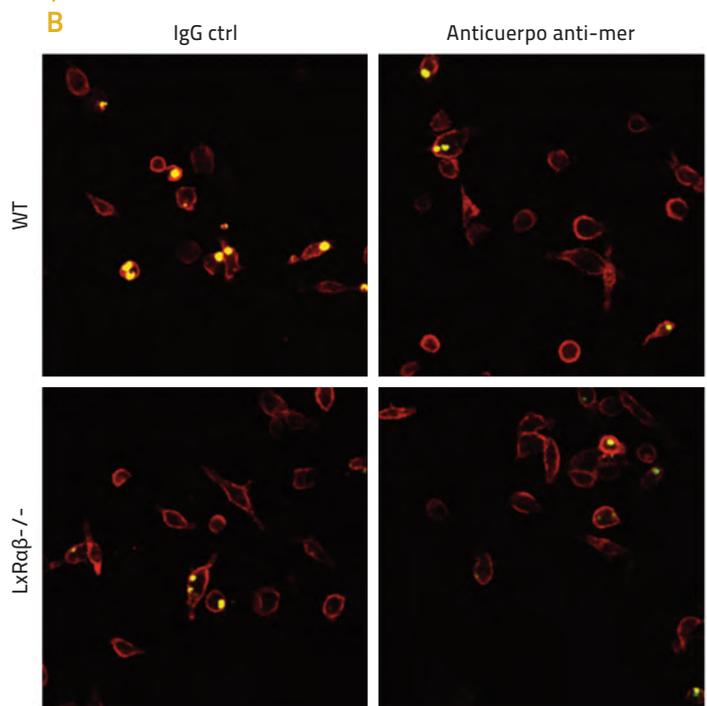
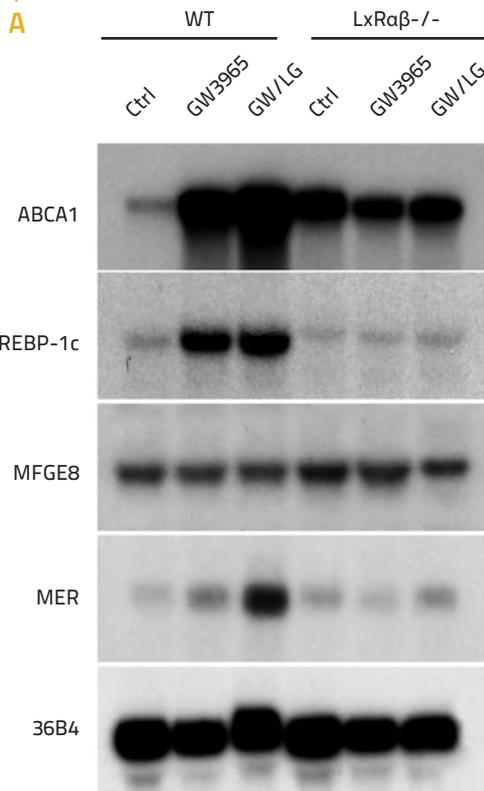
dos con el ligando sintético de LXR (Fig. 4A), lo que indica que Mer responde a la inducción de los receptores nucleares LXR.

Con el fin de evaluar el papel de la regulación de Mer por LXR en respuesta a las células apoptóticas, se llevó a cabo el bloqueo de la actividad de la proteína Mer en un cultivo de macrófagos WT mediante la adición de un anticuerpo bloqueante. Se observa una reducción del índice de fagocitosis hasta un nivel similar al observado en los macrófagos LXRαβ-/- (Fig. 4B, C).

Trastorno autoinmune en ratones LxRαβ-/-

Observamos claros signos de inflamación cutánea (Fig. 5A) en ratones LXRαβ-/- . Un estudio más detallado de los parámetros bioquímicos en estos animales revela un elevado nivel de autoanticuerpos presentes en el suero (Fig. 5B) así como unos parámetros de patología renal característicos de casos de trastornos autoinmunes (Fig. 5C). Para evaluar la glomerulonefritis, se realizó un estudio histológico de los riñones de ratones WT y LXRαβ-/- , que reveló un aumento en el tama-

Figura 4. Los ligandos de LXR y los timocitos apoptóticos inducen la expresión de Mer (A). Un anticuerpo bloqueante de Mer inhibe la respuesta fagocítica en macrófagos WT, pero no en macrófagos LXRαβ^{-/-} (B). **P < 0.01.



ño y número en los glomerulos de riñones LXRαβ^{-/-} y ensanchamiento de la membrana basal del mesangio, acompañado de hiper celularidad (Fig. 6A). Todo esto indica al desarrollo de una nefritis "tipo-lúpica". Además en los riñones procedentes de ratones LXRαβ^{-/-} se observan infiltrados celulares alrededor de los vasos sanguíneos (Fig. 6B). Se realizaron tinciones específicas con anticuerpos marcadores de células linfoides y se comprobó

que esos infiltrados eran mayoritariamente de linfocitos T cooperadores (CD4 positivos) y linfocitos B (B220 positivos). El análisis de los bazoos procedentes de ratones LXRαβ^{-/-} muestra un aumento de tamaño con respecto a los bazoos de animales WT (Fig. 7A). Estos bazoos presentan un agrandamiento de la pulpa blanca y los centros germinales (Fig. 7B), apuntando a un estado de activación del sistema inmune.

Asimismo, analizamos signos de inflamación en diversos órganos (Fig. 8) y comprobamos la existencia de infiltrados de células del sis-

tema inmune en hígado y pulmón, así como una desorganización de la estructura celular en la piel y las articulaciones de ratones LXRαβ^{-/-}.

tema inmune en hígado y pulmón, así como una desorganización de la estructura celular en la piel y las articulaciones de ratones LXRαβ^{-/-}.

Discusión

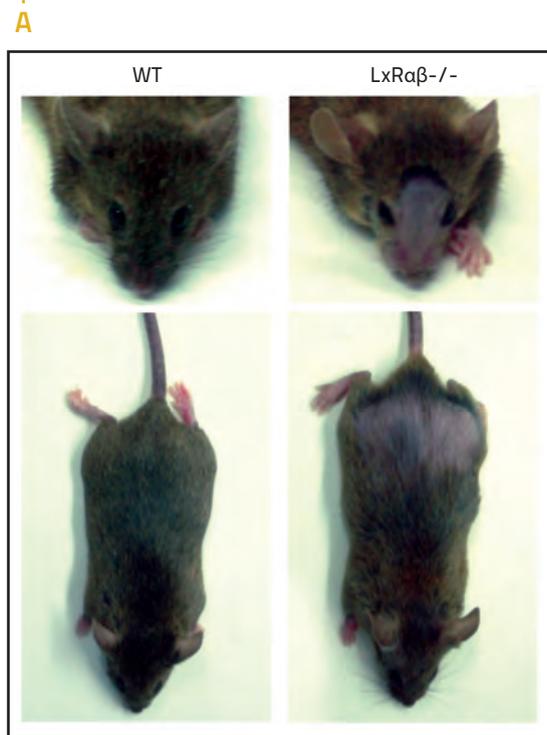
El balance entre la muerte y supervivencia celular es crucial para la homeostasis de los tejidos en organismos pluricelulares. Las células no deseadas normalmente se eliminan por apoptosis, un fenómeno de muerte celular programada que termina con el reconocimiento e internalización de las células apoptóticas por parte de las células fagocíticas^{4,13}. Al contrario que otros tipos de fagocitosis, la retirada de células apoptóticas es un fenómeno inmunológicamente silente que no desencadena una respuesta inmune²³. Las vías intracelulares que conectan la fagocitosis de células apoptóticas y la supresión de la inflamación no están completamen-

Inflamación de diversos tejidos

Los trastornos autoinmunes sistémicos "tipo-lupus" cursan con la inflamación de diversos tejidos. El análisis de los bazoos procedentes de ratones LXRαβ^{-/-} muestra un aumento de tamaño con respecto a los bazoos de animales WT (Fig. 7A). Estos bazoos presentan un agrandamiento de la pulpa blanca y los centros germinales (Fig. 7B), apuntando a un estado de activación del sistema inmune.

Asimismo, analizamos signos de inflamación en diversos órganos (Fig. 8) y comprobamos la existencia de infiltrados de células del sis-

Figura 5. Los ratones LXRαβ^{-/-} desarrollan un trastorno autoinmune dependiente de la edad



(A) Inflamación cutánea en hembras de ratones LXRαβ^{-/-}.

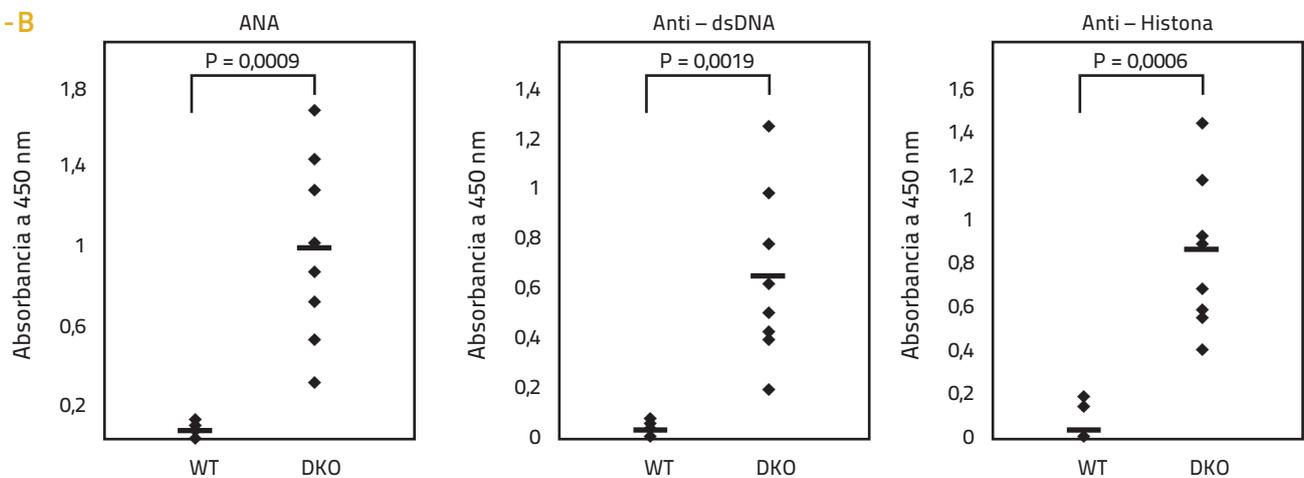
C

Parámetros de patología glomerular

	WT	LXRαβ ^{-/-}
Supervivencia	100	60
Glomerulonefritis (escala 0-4)	0 ± 0	2,5 ± 0,7
Diuresis (ml por ratón/día)	0,3 ± 0,11	1,1 ± 0,4
Urea en orina (mg/dl)	6150 ± 540	3200 ± 423
Albúmina en orina/Creatinina (ug/mg)	7,4 ± 2,5	24,7 ± 8,2

(C) Alteración de la función renal y glomerulonefritis en ratones LXRαβ^{-/-}.

B



(B) Se analizaron diferentes diluciones 1:100 de las muestras de suero obtenidas de hembras WT y LXRαβ^{-/-} para la presencia de autoanticuerpos, mediante el método de ELISA.

te caracterizadas. Nosotros demostramos aquí que los receptores nucleares LXR son importantes tanto para la retirada de células apoptóticas como para la prevención de la respuesta inflamatoria durante la fagocitosis.

Estudios previos han demostrado que los receptores LXR son esenciales en el metabolismo del colesterol^{17,18}. Inesperadamente, encon-

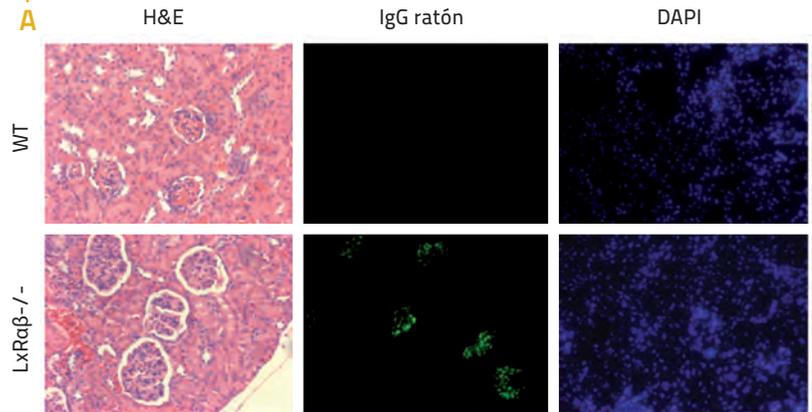
tramos que la fagocitosis de células apoptóticas activa a los receptores LXR, probablemente gracias a la acumulación del colesterol procedente de la célula ingerida.

Los datos aportados subrayan las observaciones previas de que una fagocitosis deficiente de células apoptóticas desemboca en el desarrollo de autoinmunidad^{17,18,24}. En ratones carentes del gen Mer, se

atribuyen las manifestaciones autoinmunes a la retirada ineficaz de células apoptóticas^{8, 24, 25}. Nosotros demostramos que la pérdida de regulación del gen Mer debido a la carencia de los receptores LXR junto a la inapropiada activación de una respuesta inflamatoria durante la fagocitosis, desemboca en el desarrollo de un trastorno autoinmune en los ratones LXRαβ^{-/-}.

Figura 6. Análisis histológico de los riñones de ratones WT y LXRαβ^{-/-}

(A) Se tiñeron distintos cortes de riñón (4μm) de hembras de ratones WT y LXRαβ^{-/-} de 40 semanas con hematoxilina y eosina (H&E) y con un anticuerpo frente a IgG de ratón marcado con FITC, molécula fluorescente verde, mostrando depósitos de inmuno-complejos.



(B) Muestra infiltrados de células T cooperadoras y linfocitos B alrededor de los vasos sanguíneos en muestras de ratones LXRαβ^{-/-}.

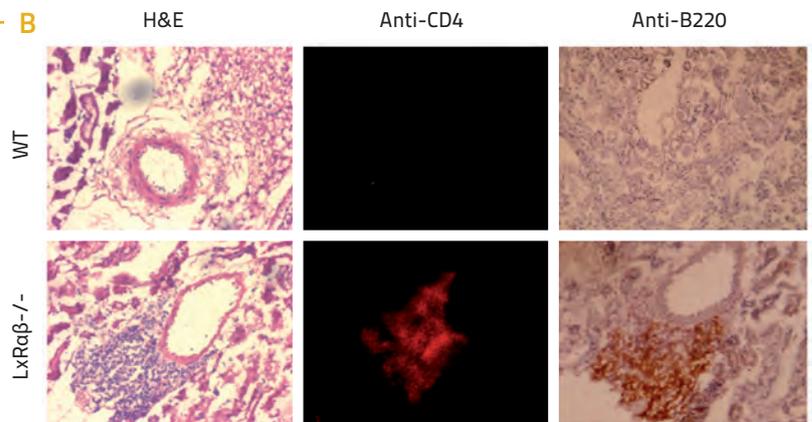
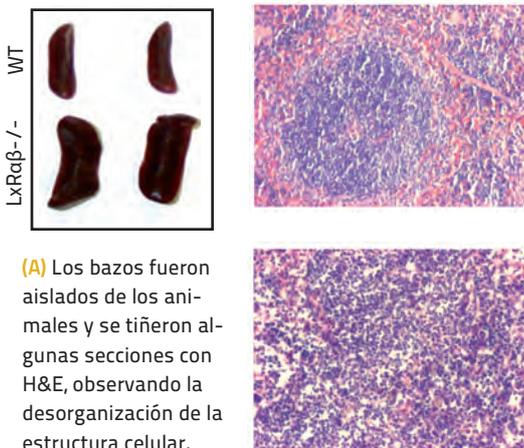
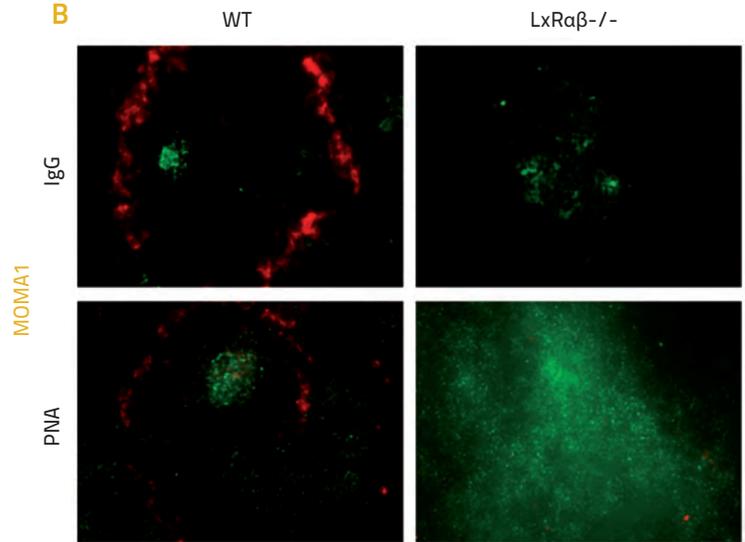


Figura 7. Esplenomegalia y arquitectura esplénica desorganizada en los ratones LXRαβ^{-/-}

A



B



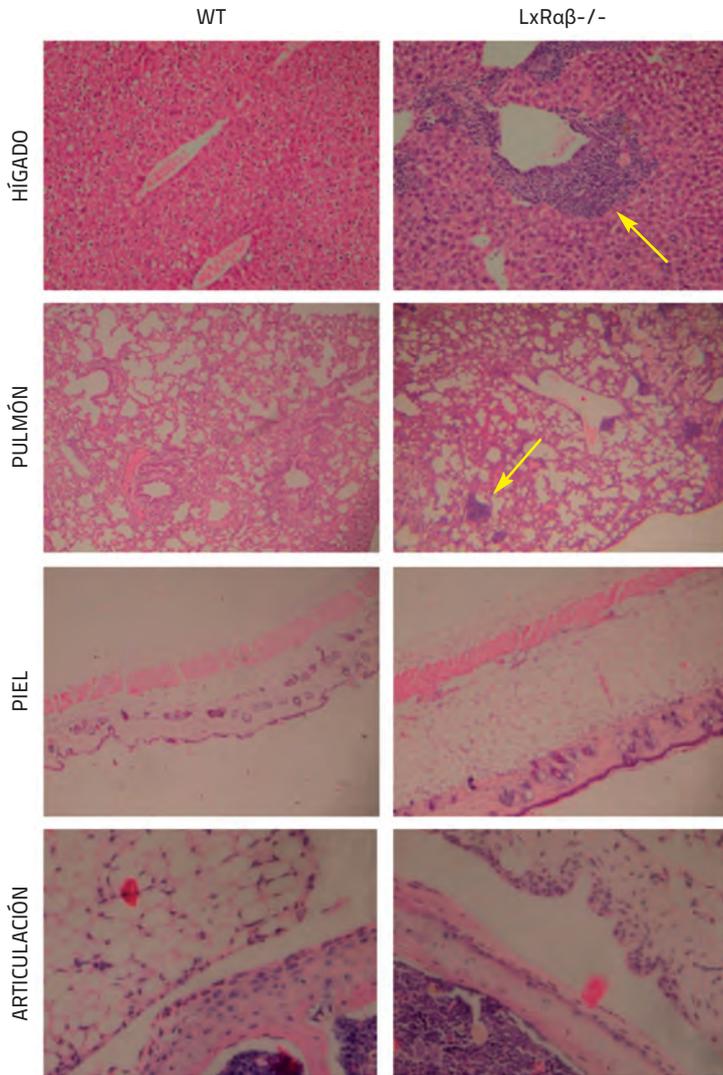
(B) Los cortes se tiñeron con PNA, que marca los centros germinales e IgG, así como con el anticuerpo frente a MOMA-1 que reconoce un tipo celular que delimita la pulpa blanca, confirmando la desorganización en bazo LXRαβ^{-/-}.

No está todavía definido si los defectos en las vías de señalización de LXR pueden contribuir o no al desarrollo de trastornos autoinmu-

nes en humanos. Los ligandos de LXR están actualmente en desarrollo para el tratamiento frente a la aterosclerosis, en esta línea, sería in-

teresante plantearnos si la activación farmacológica de LXR podría ser beneficiaria en modelos experimentales de autoinmunidad.

Figura 8. Inflamación de diversos tejidos. Las imágenes de la tinción de H&E en hígado y pulmón revelan infiltrados de células inmunes en los tejidos procedentes de animales $LXR\alpha\beta^{-/-}$. En la piel se observa un mayor tamaño de la capa grasa y en las articulaciones se observa la duplicación de la capa de células del sinovio, signos de inflamación crónica debida a enfermedad autoinmune sistémica.



Notas y referencias bibliográficas

- (1) Grimsley, C. & Ravichandran, K. Cues for apoptotic cell engulfment: eat-me, don't eat-me and come-get-me signals. *Trends Cell Biol.* 13, 648-56 (2003).
- (2) Henson, P. *et al.* Apoptotic cell removal. *Curr Biol.* 11, 795-805 (2001).
- (3) Savill, J. & Fadok, V. Corpse clearance defines the meaning of cell death. *Nature.* 407, 784-8 (2000).
- (4) Ravichandran, K. S. & Lorenz, U. Engulfment of apoptotic cells: signals for a good meal. *Nat Rev Immunol.* 7, 964-74 (2007).
- (5) Green, D.R. apoptotic signaling pathways in the immune system. *Immunol Rev.* 193, 5-9 (2003).
- (6) Hanayama, R. *et al.* Identification of a factor that links apoptotic cells to phagocytes. *Nature.* 417, 182-7 (2002).
- (7) Ishimoto, Y. *et al.* Promotion of the uptake of PS liposomes and apoptotic cells by a product of growth arrest-specific gene, *gas6*. *J Biochem.* 127, 411-7 (2000).
- (8) Botto, M. *et al.* Homozygous C1q deficiency causes glomerulonephritis associated with multiple apoptotic bodies. *Nat Genet.* 19, 56-9 (1998).
- (9) Fadok, V. A. *et al.* CD36 is required for phagocytosis of apoptotic cells by human macrophages that use either a phosphatidylserine receptor or the vitronectin receptor (alpha v beta 3) *J Immunol.* 161, 6250-7 (1998).
- (10) Lemke, G. & Rothlin, C. Immunobiology of the TAM receptors. *Nat Rev Immunol.* 8, 327- 36. (2008).
- (11) Miyanishi, M. *et al.* Identification of Tim4 as a phosphatidylserine receptor. *Nature.* 450, 435-9 (2007).
- (12) Taylor, P. R. *et al.* Macrophage receptors and immune recognition. *Annu Rev Immunol.* 23, 901-44 (2005).
- (13) O'Shea, J. *et al.* Cytokines and autoimmunity. *Nat Rev Immunol.* 2, 37-45. (2002).
- (14) Henson, P.A. & Hume, D. Apoptotic cell removal in development and tissue homeostasis. *Trends Immunol.* 27, 244-50. (2006).
- (15) Savill, J. *et al.* A blast from the past: clearance of apoptotic cells regulates immune responses. *Nat Rev Immunol.* 2, 965-75 (2002).
- (16) Peet, D. J. *et al.* Cholesterol and bile acid metabolism are impaired in mice lacking the nuclear oxysterol receptor LXR alpha. *Cell* 93, 693-704 (1998).

- (17) Repa, J. J. & Mangelsdorf, D. J. The liver X receptor gene team: potential new players in atherosclerosis. *Nat Med* 8, 1243-8 (2002).
- (18) Castrillo, A. & Tontonoz, P. Nuclear receptors in macrophage biology: at the crossroads of lipid metabolism and inflammation. *Annu Rev Cell Dev Biol* 20, 455-80 (2004).
- (19) Joseph, S. B. *et al.* Reciprocal regulation of inflammation and lipid metabolism by liver X receptors. *Nat Med* 9, 213-9 (2003).
- (20) Ghisletti, S. *et al.* Parallel SUMOylation-dependent pathways mediate gene- and signal-specific transrepression by LXRs and PPARgamma. *Mol Cell*. 25, 57-70. (2007).
- (21) Venkateswaran, A. *et al.* Control of cellular cholesterol efflux by the nuclear oxysterol receptor LXR alpha. *Proc Natl Acad Sci U S A* 97, 12097-102 (2000).
- (22) Cohen, P. L. *et al.* Delayed apoptotic cell clearance and lupus-like autoimmunity in mice lacking the c-met membrane tyrosine kinase. *J Exp Med*. 196, 135-40 (2002).
- (23) Lauber, K. *et al.* Clearance of apoptotic cells: getting rid of the corpses. *Mol Cell*. 14, 277-87 (2004).
- (24) Vaux, D. L. & Flavell, R. A. Apoptosis genes and autoimmunity. *Curr Opin Immunol*. 12, 719-24. (2000).
- (25) Hanayama, R. *et al.* Autoimmune disease and impaired uptake of apoptotic cells in MFG-E8-deficient mice. *Science*. 304, 1147-50. (2004)
- (26) Szondy, Z. *et al.* (2003). Transglutaminase 2-/- mice reveal a phagocytosis-associated cross-talk between macrophages and apoptotic cells. *Proc Natl Acad Sci U S A* 100, 7812-7817.

Reseña curricular

Noelia Alonso González es licenciada en Biología por la Universidad Autónoma de Madrid (2005) y Doctora por la Universidad de Las Palmas de Gran Canaria (2010). Realizó su trabajo de Tesis Doctoral en el laboratorio de Señalización Inmunológica, bajo la dirección del Dr. Antonio Castrillo, en el departamento de Bioquímica y Biología Molecular de la Facultad de Ciencias de la Salud. Durante ese periodo presentó su trabajo en diversos congresos internacionales y revista de prestigio. Actualmente se encuentra realizando su etapa post-doctoral en el departamento de Inmunobiología de la Universidad de Yale en Estados Unidos.

Yale University. Immunobiology Department.
 10 Amistad Street. 06510
 New Haven. CT.
 Teléfono: (203)7856133
 E-mail: noelia.alonso@yale.edu

Antonio Castrillo Viguera es doctor en Bioquímica por la Universidad Complutense de Madrid (2000). Tras varios años de estancia de investigación en la Universidad de California Los Angeles, se estableció como investigador Ramón y Cajal en la Universidad de Las Palmas de Gran Canaria, donde inició y dirige el laboratorio de Señalización Inmunológica en el departamento de Bioquímica, Biología Molecular, Fisiología, Genética e Inmunología. Actualmente ostenta el cargo de científico titular del CSIC desde 2008. A lo largo de su carrera ha publicado numerosos artículos de investigación en revistas internacionales de prestigio y ha recibido diversos premios de investigación dirigidos a jóvenes investigadores. Su línea de investigación está orientada al estudio de la regulación génica por los receptores LXR en diversos aspectos del sistema inmune.

Universidad de Las Palmas de GC, Facultad de Ciencias de la Salud,
 Dpto. Bioquímica y Biología Molecular.
 Plaza Dr. Pasteur s/n. Campus de San Cristóbal, 35016.
 Las Palmas de Gran Canaria
 Teléfono: 928 45 34 04
 E-mail: acastrillo@iib.uam.es y acastrillo@ramonycajal.ulpgc.es