

Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf 40204 Düsseldorf
Dekanat der Mathematisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät

An alle
hauptamtlichen Professoren/innen
und Privatdozenten/innen
des Faches Biology der
Mathematisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät

Mathematisch-
Naturwissenschaftliche
Fakultät

Dekanat

Promotionsangelegenheiten

Universitätsstraße 1
40225 Düsseldorf
Telefon: +49 (0)211 81 15092
E-Mail: promotionmnf@hhu.de

26.04.2024

Promotionsverfahren von **Frau M.Sc. Xiaoli Yang**
Auslage der Dissertation und Gutachten sowie Termin der mündlichen Prüfung
Anlage: Einseitige Zusammenfassung der Dissertation

Sehr geehrte Damen und Herren,

in dem oben genannten Promotionsverfahren wird die Annahme der Dissertation

Beauvericin Targets Toll Like Receptor 4 and Cathepsin B to Promote Dendritic Cell Activation

von den Berichterstattenden Prof. Dr. S. Scheu und Prof. Dr. T. Kurz beantragt. Sie kann zusammen mit den Gutachten in der Zeit

vom 03.05.2024 bis 14.05.2024

eingesehen werden. Bitte wenden Sie sich zur Einsicht an das Promotionsbüro (promotionmnf@hhu.de).

Einsprüche gegen diese Dissertation können nur zwei Tage nach der vorgenannten Frist geltend gemacht werden. Erfolgt kein Einspruch, so gilt die Dissertation als angenommen (§ 7 Ziffer (5) PO).

Sofern die Dissertation angenommen wird, findet die mündliche Prüfung am

17.05.2024 um 10:30 Uhr

im **Raum 22.21.U1.22** statt. Als Prüferinnen bzw. Prüfer sind vorgesehen:
Prof. Dr. H. Gohlke, Prof. Dr. R. Kalscheuer und Prof. Dr. B. Stork.

Die Öffentlichkeit ist bei der Befragung zugelassen.

Mit freundlichen Grüßen
im Auftrag

Amina Diekmann

Summary

BEA, a mycotoxin of the enniatin family produced by various toxigenic fungi, has been attributed multiple biological activities such as anti-cancer, anti-inflammatory, and anti-microbial functions. However, effects of BEA on DCs remain unknown so far. Here, we identified effects of BEA on murine granulocyte–macrophage colony-stimulating factor (GM-CSF)-cultured bone marrow derived dendritic cells (BMDCs) and the underlying molecular mechanisms. BEA potently activates BMDCs as signified by elevated IL-12 and CD86 expression. Multiplex immunoassays performed on myeloid differentiation primary response 88 (MyD88) and toll/interleukin-1 receptor (TIR) domain containing adaptor inducing interferon beta (TRIF) single or double deficient BMDCs indicate that BEA induces inflammatory cytokine and chemokine production in a MyD88/TRIF dependent manner. Furthermore, we found that BEA was not able to induce IL-12 or IFN β production in Toll-like receptor 4 (*Tlr4*)-deficient BMDCs, whereas induction of these cytokines was not compromised in *Tlr3/7/9*-deficient BMDCs. This suggests that TLR4 might be the functional target of BEA on BMDCs. Consistently, in luciferase reporter assays BEA stimulation significantly promotes NF- κ B activation in mTLR4/CD14/MD2 overexpressing but not control HEK-293 cells. RNA-sequencing analyses further confirmed that BEA induces transcriptional changes associated with the TLR4 signaling pathway. This paragraph is adapted from Yang *et al.* (2022).

In addition, by using an online *in silico* prediction tool, CTSB was predicted to be a target of BEA. This was confirmed by CTSB cell-based assays within human and mouse DCs. CTSB cell-free experiments further indicated that BEA can directly target human and mouse CTSB.

Together, these results identify TLR4 as a cellular BEA sensor and define BEA as a potent activator of BMDCs. Moreover, CTSB was identified as another direct target of BEA. These results imply that this compound can be exploited as a promising candidate structure for vaccine adjuvants or cancer immunotherapies.

Xiaoli Yang