

# Parameters influencing efficient T cell repertoire selection

**Doctoral Thesis**

**Author(s):**

Martinic, Marianne M.A.

**Publication date:**

2003

**Permanent link:**

<https://doi.org/10.3929/ethz-a-004618228>

**Rights / license:**

[In Copyright - Non-Commercial Use Permitted](#)

Diss. ETH No.: 15096

**PARAMETERS INFLUENCING EFFICIENT  
T CELL REPERTOIRE SELECTION**

A dissertation submitted to the  
SWISS FEDERAL INSTITUTE OF TECHNOLOGY ZURICH

for the degree of  
Doctor of Natural Sciences

presented by  
MARIANNE M. A. MARTINIC  
Dipl. Natw. ETH

born 29.11.1974  
from France

Accepted on the recommendation of  
Prof. Dr. H. Hengartner, examiner  
Prof. Dr. R.M. Zinkernagel, co-examiner

2003

# 1 Summary

During T cell maturation, T cell precursors migrate from the bone marrow via the bloodstream into the thymus. In the thymus, maturing thymocytes first rearrange their T cell receptor (TCR)-chain genes followed by a stringent selection process. During this selection process, only thymocytes expressing productively rearranged TCR with weak to intermediate overall avidity to self-MHC (major histocompatibility complex)/self-peptide complex (useful TCR) receive a survival signal (positive selection) whereas thymocytes expressing TCR with high overall avidity to self-MHC/self-peptide complex (potentially self-reactive TCR) die via TCR-induced apoptosis (negative selection). This selection process ensures survival of exclusively self-MHC restricted and self-tolerant thymocytes. During the last maturation step, thymocytes are committed to the CD4 or CD8 T cell lineage followed by emigration of now mature and functional T cells into the periphery. Survival and expansion of these T cells, however, is only guaranteed if they remain in continuous interaction with self-MHC.

The aim of this study is to obtain a better understanding of the requirements needed for efficient T cell repertoire selection and survival. The first part of the results section addressed the role of thymic epithelial (TE) versus non-TE MHC in T cell repertoire selection. In the second and third part of the results section this thesis focused on selection and survival of the H-Y-specific transgenic TCR, which is specific for a male antigen-derived peptide (H-Y) presented on MHC class I H-2D<sup>b</sup> molecules. The influence of TCR-restricting H-2D<sup>b</sup> density on H-Y-specific transgenic TCR selection and survival was analysed in the second part of the results section. Finally, the last part compared selection of the H-Y-specific transgenic TCR in a euthymic (optimal) versus an athymic (sub-optimal) environment.

The data obtained here showed that 1) non-TE MHC was sufficient to efficiently select a mature and functional T cell repertoire, 2) efficiency of selection and survival of low-affinity TCR was dependent on optimal TCR-restricting MHC density and 3) although under sub-optimal conditions, protection against self-reactivity was still guaranteed, the efficiency of positive selection, however, was too low to provide protective immunocompetence under physiological conditions (i.e. in a non-TCR transgenic situation).

## 2 Zusammenfassung

Während der T-Zell-Reifung wandern Vorläufer-T-Zellen aus dem Knochenmark über die Blutbahn in den Thymus. Im Thymus beginnen die Thymozyten zuerst mit der Rearrangierung ihrer T-Zell-Rezeptor (TCR)-Kettengene gefolgt von einem strikten Selektionsprozess. Während dieses Selektionsprozesses werden nur diejenigen Thymozyten, die TCR mit einer geringen bis mittleren Gesamtbindungsstärke für Selbst-MHC (Haupthistokompatibilitätsantigen-Komplex)/Selbst-Peptid-Komplex exprimieren (nützliche TCR), ein Überlebenssignal erhalten (positive Selektion). Thymozyten, deren TCR eine hohe Gesamtbindungsstärke für Selbst-MHC/Selbst-Peptid Komplex aufweisen (potentiell selbst-reaktive TCR), sterben durch TCR-vermittelte Apoptose (negative Selektion). Dieser Selektionsprozess stellt somit sicher, dass ausschliesslich Selbst-MHC-restringierte und selbst-tolerante Thymozyten überleben. Während der letzten Reifungs-Etappe erfolgt der Entscheid zur CD4- oder zur CD8-positiven T Zelle mit anschliessender Emigration in die Peripherie als reife und funktionelle T Zelle. Das weitere Überleben sowie die Expansion dieser T Zelle sind nur dann garantiert, wenn sie in ständigem Kontakt mit Selbst-MHC bleibt.

Das Ziel dieser Arbeit ist es, ein besseres Verständnis über die verschiedenen Bedingungen zu erhalten, die zum Erreichen einer effizienten T Zell Repertoire-Selektion notwendig sind. Im ersten Resultate-Teil wurde die Funktion von Thymusepithel (TE) versus Nicht-TE MHC bei der T Zell Repertoire-Selektion untersucht. In den darauffolgenden Resultate-Teilen wurden die Selektion und das Überleben des H-Y-spezifischen, transgenen TCR analysiert, welcher ein männliches Peptidantigen auf MHC Klasse I Molekül H-2D<sup>b</sup> spezifisch erkennt. Der Einfluss der TCR-restringierenden H-2D<sup>b</sup>-Dichte auf die Selektion und das Überleben des H-Y-spezifischen transgenen TCR wurde im zweiten Resultate-Teil verfolgt. Zum Abschluss wurde im dritten Resultate-Teil die Selektion des H-Y-spezifischen transgenen TCR in einer athymischen (sub-optimal) und in einer normalen Umgebung verglichen.

Die hier erhaltenen Daten konnten zeigen, 1) dass Nicht-TE MHC ausreichend war, um ein reifes und funktionelles T Zell Repertoire zu selektionieren, 2) dass die Effizienz der Selektion und des Überlebens niedrig affiner TCR von einer optimalen Dichte an TCR-restringierenden MHC-Molekülen abhing und 3) dass unter sub-optimalen Bedingungen der Schutz gegen Selbst-Reaktivität zwar gegeben, die Effizienz der positiven Selektion dagegen aber viel zu niedrig war, um unter physiologischen Bedingungen (z. B. in einer nicht-TCR transgenen Situation) noch genügend schützende Immunkompetenz zu vermitteln.