**TLB背景**

TLB(T-liked B cell)是一种目前缺乏系统性研究的稀有免疫细胞类型，它最显著的特征是细胞同时表达T 细胞marker(CD3D等)以及B 细胞marker(CD79A等)。之前已经有一些研究初步探讨了TLB细胞的存在性和一些功能：

最初，不少科学家认为这种细胞类型是细胞染色和分离中的假象，代表性文章有<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/art.27527>。但近年来随着技术的进步，允许我们对TLB的存在性和特征有更全面的认识。

2016年*Journal of Immunology* 上的文章[Features of Human CD3+ CD20+ T Cells](jimmunol.org/content/early/2016/07/13/jimmunol.1600089)报道了这种细胞类型在MS（多发性硬化）的作用。但是比较遗憾的是这篇文章只考虑了表面marker，没有用RNA-seq观测全体转录组，所以认为这种细胞是一种T 细胞。

2019年*Cell*上Abdel Rahim A. Hamad等人的文章[A Public BCR Present in a Unique Dual-Receptor-Expressing Lymphocyte from Type 1 Diabetes Patients Encodes a Potent T Cell Autoantigen](https://www.cell.com/cell/fulltext/S0092-8674(19)30505-7?_returnURL=https%3A%2F%2Flinkinghub.elsevier.com%2Fretrieve%2Fpii%2FS0092867419305057%3Fshowall%3Dtrue)报道了一种同时表达TCR和BCR的细胞类型，它们将其命名为DE细胞（Dual expression of TCR&BCR）它们的研究表明这种新型淋巴细胞类型在一型糖尿病患者PBMC中的数量要显著高于正常人，并通过BCR的克隆型证明了DE细胞对TID的发病有重要意义。

但是这一结果受到了宾夕法尼亚大学微生物系与免疫学研究所的Michael R. Betts研究团队的质疑，他们在于2021年2月在*Cell*发表了题为“[TCR+/BCR+ dual-expressing cells and their associated public BCR clonotype are not enriched in type 1 diabetes](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33545036/)”的研究文章，他们宣称：该研究团队通过对上述19 年Cell的核心实验结果进行重复，并没有观测到DE细胞在TID患者中增加。第二，他们也没有鉴定到之前报道的在T1D发生过程中发挥重要作用的一类DE细胞群体

针对Michael R. Betts等人的质疑，通讯作者Abdel Rahim A. Hamad以Matters Arising Response的形式在同期*Cell*杂志上做出了回应。他们认为Betts等人流式(FCAS)结果存在较大的偏差，使得他们的统计DE细胞在T1D患者的比例偏低。针对第二个问题，Hamad认为他们已经使用三种不同的方法证明了BCR特定克隆型的存在，并且他建议Betts等人直接用他们的PCR引物进行鉴定。有意思的是，他们在Betts等人的数据中找到了三个克隆与他们之前数据的相似度为88%。

综上，上述文章的结果说明了TLB细胞作为一种细胞类型的真实存在。但是一直缺乏对TLB细胞单细胞水平的系统性研究。而我们通过对海量单细胞数据的系统性整合和分析，再次证实了TLB的广泛存在性，并首次揭示了TLB内部可能存在三个亚群：TLB\_mem1,TLB\_ mem2以及TLB\_plasma。并利用最新的单细胞多组学技术对不同亚型的内部转录调控网络和外部的surface marker做了详细的生物信息学分析。

此外，有趣的是依据目前的报道，TLB似乎与自身免疫疾病有着非常强的联系，如上文提到的多发性硬化和一型糖尿病。这在免疫学也是有潜在解释的：因为在正常免疫条件下，B cell和T cell之间互相激活并互相制约，这种机制能够防止免疫系统的过度激活。但TLB同时拥有T 细胞和B 细胞的一些特征，暗示了 TLB可能会通过自我激活而绕过免疫系统的正常监控，进而导致各种自身免疫疾病的发生。

所以TLB可能也在SLE中发挥重要作用，我们目前的数据也支持这一结论，详见PPT。