

Motiveeritud esildis ja kandidaadi sobivuse põhjendus

Eesti Teaduste Akadeemia akadeemiku kandidaat biomeditsiini alal Tallinna Tehnikaülikooli loodusteaduskonna Keemia ja biotehnoloogia instituudi professor Tõnis Timmusk

Tõnis Timmusk on lõpetanud Tartu Ülikooli bioloogia-geograafiateaduskonna geneetik-tsütoloogi erialal 1982 a. Seejärel kaitses ta edukalt filosoofiadoktori (PhD) kraadi Karolinska Instituudis (meditsiiniülikool Rootsis) molekulaarse neurobioloogia erialal 1994 ja oli siis samas instituudis järeldoktorantuuris. Aastatel 1996-1999 oli ta Rootsi Meditsiiniuuringute Fondi abiprofessor ja iseseisva uurimisrühma juht Uppsala Ülikoolis. Tõnis Timmusk sai väga hinnatud Soome Akadeemia vanemteaduri grandia ja oli aastatel 1999-2003 uurimisrühma juht Helsingi Ülikooli Biotehnoloogia Instituudis. Oluline on märkida, et juba 1996-2003 Uppsala ja Helsingi Ülikoolides töötades oli ta iseseisev teadlane ja grupijuht. Ta sai nii isiklikke kui ka uurimisrühmale mõeldud teadusgrante meditsiiniuuringuid toetavatest organisatsioonidest/fondidest (Rootsist: Lars Hierta Fond, Ake Wibergi Fond, Tore Nilssoni Meditsiiniuuringute Fond ja Rootsi Meditsiiniuuringute Fond; Soomest: Soome Akadeemia meditsiiniuuringute nõukogu (Research Council for Health) ja Sigrid Juséliuse Meditsiiniuuringute Fond). Seetõttu on Dr. Timmusk alates 1996 aastast ka enamikes publikatsioonides juhtiv autor. Helsingi Ülikoolis sai ta 2000 a. neurobioloogia dotsendiks.

Väga tugevas rahvusvahelises konkurentsias omistati talle 2003 a. mainekas Wellcome Trust'i grant Eestisse naasmiseks ja siin oma uurimistö jätkamiseks. 2002 aastast alates on Tõnis Timmusk molekulaarbioloogia professor Tallinna Tehnikaülikoolis, 2002-2016 Geenitehnoloogia Instituudis ja 2017 kuni tänaseni Keemia ja biotehnoloogia instituudis. Aastateks 2013-2015 valiti Tõnis Timmusk Eesti Teaduste Akadeemia poolt rahastatavaks uurija-professoriks. Kandidaadi kõrgest teaduslikust tasemest kõneleb ka see, et 2013 aastal oli ta külalisteadlaseks Waseda Ülikoolis Jaapanis ja 2019 a. külalisprofessoriks Weizmanni Instituudis Iisraelis.

Tallinna Tehnikaülikoolis on prof. Tõnis Timmusk üles ehitanud tugeva, eduka ja rahvusvaheliselt tunnustatud neurobioloogia uurimisgrupi. Tema juhendamisel on kaitsitud 14 doktoritööd ja 42 magistratööd. Ta on regulaarselt läbi viinud auditoorse õppetöö kursuseid neurobioloogia, molekulaarbioloogia ja rakubioloogia alal ja organiseerinud ka palju rahvusvahelisi seminare ja konverentse.

Prof. Tõnis Timmusk on olnud erakordselt edukas nii kodumaiste kui ka rahvusvaheliste teadusgrantide taotlemisel. Kodumaistest grantidest on olulisemad ETF, sihtfinantseerimine, IUT, PRG, EAS, tervishoiutehnoloogiate ja biotehnoloogia riiklikud programmid, tippkeskuste programm. Eriti märkimisväärne on suure hulga välismaiste grantide saamine, milledest tähtsaimad on Wellcome Trust, Pitt Hopkins Research Foundation, University of Pennsylvania Orphan Disease Center ja Horizon 2020. Ta on retsenseerinud paljude Euroopa riikide teadust rahastavate organisatsioonide granditaotlusi ja enam kui 20 erinevasse rahvusvahelisse teadusajakirja avaldamiseks saadetud käsikirju. 2015-2021. a. oli ta Euroopa Teadusfondi (European Research Council) ekspertpaneeli liige stardigrantide paneelis "Neurosciences and Neural Disorders (LS5)". Osalemine ERC paneelis on märkimisväärne tunnustus, sest sinna valitakse vaid oma eriala tippteadlasi. Selle tööga on prof. Tõnis Timmusk kaasa aidanud Eesti kui arenenud ja teadussõbraliku riigi maine propageerimisele maailmas. Prof. Tõnis Timmusk on aktiivselt osalenud ka Eesti teadusorganisatsioonilises tegevuses. Näiteks on ta korduvalt olnud Eesti Teadusagentuuri hindamisnõukogu liige (2012-2018 ja 2022 kuni tänaseni). Prof. Tõnis Timmusk on saanud ka mitmeid teaduspreemiaid ja tunnustusi: 2007 a. Tartu Ülikooli Arstiteaduskonna medali, 2008 a. Eesti Vabariigi teaduspreemia arstiteaduse valdkonnas, 2020 a. Eesti Vabariigi teaduspreemia keemia ja molekulaarbioloogia valdkonnas ning 2009 a. Eesti Vabariigi teenetemärgi, Valgetähe IV klassi teenetemärgi.

Kandidaadi sobivuse põhjendus

Prof. Tõnis Timmusk on rahvusvaheliselt kõrgelt tunnustatud teadlane, kes on pea 30 aastat tegelegenud närvisüsteemi ja selle haiguste molekulaarsete mehhanismide uuringutega ja avaldanud

rohkem kui 100 publikatsiooni rahvusvahelistes teadusajakirjades, k.a tippajakirjades Science, Nature, Nature Genetics, Neuron, eLife, Journal of Neuroscience jt. Prof. Tõnis Timmusk kuulub enim tsiteeritud Eestis elavate ja töötavate bioloogia ja meditsiini ala teadlaste hulka: Web of Science andmetel on tema kaasautorlusel avaldatud 120 publikatsiooni, mida on tsiteeritud 26. septembri 2023 väljavõtte andmetel 10789 korda (h-index 46; ühe publikatsiooni keskmine tsiteeritavus ca 90 korda). Google Scholar'i järgi on tema töid tsiteeritud 15397 korda ja h-index on 49. Peaaegu kõikides viimase aja publikatsioonides on ta juhtiv autor. Märkimist väärib veel see, et tema publikatsioonides on vähe autoreid ja ta on keskendunud publikatsioonide kvaliteedile, mida kinnitab kõrge ühe publikatsiooni tsiteeritavus.

Närvirakkude üheks unikaalseks omaduseks on nende range postmitootilisus, st. nad ei jagune. Närvirakud peavad seega püsima elus kogu organismi eluaja. Prof. Tõnis Timmuskil senised teaduslikud saavutused ongi eelkõige seotud närvirakkude eluspüsimist määravate valkude, neurotroofsete tegurite, uurimisega. Märkimisväärne osa tema uurimustest on keskendunud neurotroofsete tegurite osa selgitamisele neurodegeneratiivsetes Alzheimeri (AD), Huntingtoni (HD) ja Parkinsoni (PD) tõbedes. Prof. Timmusk on tegelenud ka kognitiivsete häirete, skisofreenia ja vasakkäelisuse geneetiliste alustega ja närvisüsteemi regeneratsiooni molekulaarsete mehhanismidega. Lisaks akadeemilistele saavutustele on prof. Timmusk olnud aktiivne ka oma teadussaavutuste rakendamises. Ta on seitsme patenditaotluse perekonna kaasautoriks ja nendest kahe perekonna osas on väljastatud ka mitmed patendid erinevates maades, k.a. EU maad ja USA. Prof. Timmusk on ka kahe biotehnoloogiaettevõtte teaduslik kaasasutaja.

Neurotroofsed tegurid on valgud, mis organismi arengus reguleerivad närvirakkude küpsemist, arvu ja rakkude vahelisi kontakte ning kommunikatsiooni. Täiskasvanud organismis hoiavad nad neuroneid elus, stimuleerivad neuriitide hargnemist, sünaptiliste kontaktide muutusi ja rakkude koostööd. Tuntakse neurotroofsete tegurite nelja perekonda: neurotrofiinide, neurokiinide, GDNFi ja CDNF/MANFi perekonnad. Neurotroofsed tegurid edastavad signaale rakumembraaniga seotud retseptorite vahendusel. Muutused aju neurotroofsete tegurite tasemetes on seotud paljude patoloogiatega nagu mälu ja õppimisvõime halvenemine, epilepsia, neuropsühhiaatrilised haigused, neurodegeneratiivsed ja sõltuvushäired, sealhulgas narkomaania ja alkoholism. Neurodegeneratiivsete haiguste puhul surevad närvisüsteemis kindlad neuronid teatud aju piirkondades. Näiteks Parkinsoni tõve puhul surevad dopamiini tootvad neuronid aju musttuumas, HD puhul GABA-ergilised neuronid aju juttkehas ja AD patoloogias eesaju koliinergilised ja hippokampuse neuronid. Kõik need haigused on progresseeruva iseloomuga ja hõlmavad kindlate neuronipopulatsioonide selektiivset hävimist. Praegu neurodegeneratiivsete haiguste ravim kasutusel olevad ravimid suudavad vaid leevendada sümptoome, aga mitte üksi ravim ei suuda aeglustada või pidurdada neuronite kängumist ja surma. Seetõttu on vajadus uute tõhusamate ravimite järele suur ja need peaksid mitte ainult pidurdama närvirakkude kängumist ja surma vaid neid ka taastama. Loomkatsetes suudavad seda teha mitmed neurotroofsed tegurid ja osa nendest on testitud ka kliinilistes katsetustes mitmete haiguste puhul. Lisaks tuntakse neurotroofsete tegurite ja nende retseptorite vastu suurt huvi ka seetõttu, et nad on potentsiaalsed ravimid või arendatavate ravimite märklauad. Näiteks on hiljutised läbimurdelised uuringud näidanud, et antidepressandid ja psühhedeelikumid seonduvad BDNFi retseptorile TrkB ja moduleerivad selle aktivatsiooni BDNFi poolt. Seetõttu võib oletada, et kõrge afiinsusega TrkB allosteerilised modulaatorid võiksid olla uued potentsiaalsed antidepressandid.

Prof. Timmuskil tähtsamad teaduslikud saavutused

A. Prof. Timmusk tegi 1993 a. tippajakirjas Neuron avaldatud publikatsioonis märkimisväärse avastuse, et neurotroofse teguri BDNFi geeni transkriptsiooni keeruline regulatsioon on vahendatud alternatiivsete promootoritega. Kogu maailmas oli see läbimurdeliseks ja teedrajavaks publikatsiooniks neuraalse aktiivsusega reguleeritud transkriptsiooni mehhanismide uurimisel närvisüsteemis, aga ka laiemalt mõtlemise, mälu jt. kognitiivsete funktsioonide molekulaarsete mehhanismide uurimisel (Timmusk et al 1993a; tsiteeritud 741 korda). Oluline on märkida, et selle projekti esimesed avastused tegi ta 1990-1991

a. töötades Eestis, KBFi molekulaargeneetika laboratooriumis. Projekti viis ta lõpuni Helsingi Ülikoolis ja Karolinska Instituudis, kuna Eestis polnud tookord piisavalt materiaalseid ressursse. See avastus on võimaldanud prof. Timmuskil koostöös mitmete teiste gruppidega uurida BDNF geeni regulatsiooni peenmehhanisme, k.a. regulatsiooni muutusi, samuti uurida neurotroofseid tegureid kui potentsiaalseid ravimeid epilepsia, närvisüsteemi trauma, insuldi, valu ja AD raku- ja loomamudelitel. Need uurimused on realiseerunud terves reas palju tsiteeritud publikatsioonides tema Rootsis Karolinska Instituudis ja Uppsala Ülikoolis töötamise ajast (näiteks Funakoshi et al., 1993 ja 1998; Metsis et al., 1993; Kokaia et al., 1994; Timmusk et al., 1995; Shieh et al., 1998). Alates 2002 aastast on prof. Timmusk töötanud Tallinna Tehnikaülikoolis, kus ta on jätkanud sama uurimissuunda ja avaldanud veelgi olulisi publikatsioone (näiteks Aid et al., 2009; Pruunsild et al., 2007, 2011; Koppel et al., 2013, 2015, 2018; Tammiku-Taul et al., 2016; Tuvikene et al., 2016, 2020; Esvald et al., 2020, 2022, Avarlaid et al., 2023, Kumar et al., 2023) ja patenditaotlusi (Timmusk et al., 2009, 2016; Pruunsild et al., 2010). Mitmed neist publikatsioonidest on palju tsiteeritud, näiteks Aid et al. 2007, 757 korda ja Pruunsild et al., 2007, 537 korda. Väga tähtsaks tuleb pidada ka tänavu septembris, tippajakirjas Neuron rahvusvahelise koostööna avaldatud publikatsiooni BDNFi aktivatsiooni molekulaarsest mehhanismist vahelduvas paastumises, ja selle positiivsest rollist Alzheimeri tõves ja insuldis (Kumar et al., 2023). Kokkuvõttes on prof. Timmusk BDNFi geeni struktuuri ja neuraalse regulatsiooni avastaja. Ta on selle ala suurim rahvusvaheline autoriteet ja esinenud ettekannetega paljudel rahvusvahelistel konverentsidel, sealhulgas Gordoni konverentsil.

B. Prof. Timmusk on uurinud neurotroofsete tegurite osalust Parkinsoni tõves, kus surevad dopamiini tootvad närvirakud aju musttuumas ja hiljem ka teistes aju piirkondades. Dopamiin on neurotransmitter, mis reguleerib suurel määral inimese motoorikat. Haigusega kaasnevad nn. motoorsed ja mittemotoorsed haigustunnused ja kõik kasutusel olevad ravimid leevendavad vaid motoorseid haigustunnuseid. Pole olemas ühtegi ravimit mis aeglustaks haiguse kulgu ja seda põhjustavat neuronite kängumist ning surma. Just selliste ravimite loomises on Prof. Timmusk osalenud.

Prof. Timmusk on teinud olulisi avastusi GDNFi perekonna neurotroofsete tegurite ja nende retseptorite uurimisel, mis on vormistatud mitmete tähtsate publikatsioonidena (Trupp et al., 1995, Lindahl et al., 2000 ja 2001). GDNFi perekonna valgud on võimelised Parkinsoni tõve loomamudelites surevaid neuroneid elus hoidma ja vähemalt GDNF ka inimpatsientidel. Prof. Timmuski oluliseks saavutuseks võib pidada GDNFi perekonna liikme persefiini retseptori GFR α 4 avastamist, iseloomustamist ja selle meditsiiniliste rakendusvõimaluste patenteerimist (Saarma et al., 2000).

Ilma kahtlusetä on prof. Timmuski kõige olulisemaks saavutuseks Parkinsoni tõve uurimisel uue neurotroofse teguri, CDNF, avastamine koostöös prof. Mart Saarmaga Helsingi Ülikoolist. Prof. Timmuskil oli väga oluline roll selles avastuses ja tema osalusel tehtud uurimus näitas, et CDNF on eriomaselt tõhus dopamiini neuronite ellujäämist ja regenereerumist toetav tegur. Oluline on ka see, et CDNF on senituntud neurotroofsetest teguritest erinev, kuna toimib põhiliselt vaid dopamiini närvirakkudele ja võib potentsiaalselt seega olla kõrvaltoimeteta ravim või tulevikus arendatava ravimi märklaud. Sellele lisaks alandab CDNF ajus põletikku ja vähendab Lewy kehakestes olevate valkude agregatsiooni. Siinkohal on huvitav mainida, et need kehakesed avastanud Dr. Fritz Heinrich Lewy oli Tartu Ülikoolis töötanud legendaarse teadlase Prof. Emil Kraepelini õpilane. CDNF-i avastamise tulemused avaldati maailma ühes juhtivamas teadusajakirjas Nature (Lindholm, 2007; tsiteeritud 367 korda) ja seda avastust refereeriti paljudes olulistes maailma uudisteportaalides, ajalehtedes ja ajakirjades. Prof. Tõnis Timmusk on kaasleitudajaks ka mitmetes patenditaotlustes sh ka USAs väljastatud patendis (Saarma et al., 2002 ja sellega seotud patenditaotlused ja patendid), mis on seotud CDNFi kui potentsiaalse ravimi arendusega seotud intellektuaalomandi kaitsega. CDNFiga seotud arendustegevust viib läbi Soome ettevõtte Herantis Pharma Plc. ja CDNF edukalt läbinud kliiniliste katsetuste I/II faasi Parkinsoni tõve haigetel.

C. Prof. Timmusk on tegelenud BDNF geeni regulatsiooni uurimisega Huntingtoni tõves ja saavutanud märkimisväärsed tulemused. Huntingtoni tõbi on pärilik autosomaalne dominantne

neurodegeneratiivne haigus, mille põhjuseks on mutatsioon huntingtiini (Htt) valku kodeerivas geenis. Haiguse põhilisteks sümptomiteks on kognitiivsed, psühhiaatrilised ning koordinatsiooni häired, mis ilmuvad keskeas ja progresseeruvad kuni surmani. Kahjuks ei ole olemas tõhusat ravi sellele haigusele. Prof. Timmuski ja kolleegide uurimused on olnud läbimurdelised selle haiguse patogeneesi mõistmisel. Uurimustes näidati et transkriptsioonifaktor NRSF reguleerib neurotroofse teguri BDNF geeni (Palm et al., 1998, Timmusk et al., 1999). Seejärel, koostöös prof. Cattaneo laboriga Milano ülikoolist tehti oluline avastus uurides patsiente: Huntingtoni tõves on BDNFi tasemed alanenud ja see on põhjustatud NRSFi regulatsiooni häirest. Vastavad publikatsioonid on avaldatud maailma tippajakirjades Science ja Nature Genetics (Zuccato et al., 2001 ja 2003) ja neid on väga kõrgelt tsiteeritud (vastavalt ca 1015 ja 715 korda). Hiljem on prof. Timmuski uurimisgrupp koostöös mitmete teiste uurimisgruppidega leidnud, et kannabinoidi retseptor CB1 aktiveerib BDNF geeni transkriptsiooni ja see on protektiivne Huntingtoni tõve loomamudelil (Blázquez et al., 2015). Prof. Timmuski uurimisgrupp on ka näidanud et transkriptsioonitegurite FoxO3a (Kannike et al., 2014) ja TCF4 (Nurm et al., 2021) regulatsioonid on Huntingtoni tõves muutunud.

Prof. Timmuski tööd Huntingtoni tõve patogeneesi selgitamisel, eriti BDNF rolli uurimisel selles on olnud uurimisala jaoks keskse tähtsusega. Tänu tema töödele katsetatakse BDNFi Huntingtoni tõve kliinilistes katsetes.

D. Prof. Timmusk on uurinud mitmete skisofreeniaga seotud geenide regulatsiooni.

Koostöös paljude teiste maade teadusgruppidega tegi prof. Timmusk kindlaks, et geen LRRTM1 määrab isasliini pidi ära inimese käelisuse, ja et see geen on seotud ka skisofreeniaga (Francks et al., 2007, tsiteeritud 245 korda). Inimese aju on nii anatoomiliselt kui funktsionaalselt asümmeetriline. Vasakukäeliste ja ka skisofreenikute ajus võib esineda asümmeetria vähenemist ja ka pöördumist. Antud projektis osales üle 20 teaduslabori kogu maailmast. Selles töös leiti kindlad ühenukleotiidsed polümorfismid (SNPid) inimese teises kromosoomis, mis esinevad sagedamini vasakukäelistel ja skisofreenikutel. Samuti leiti, et LRRTM1 geen avaldub inimeses vaid isalt pärandunud geenikoopialt. Oluline on märkida, et LRRTM1 on esimene geen, mille polümorfism on seotud vasakäelisusega. Uuringutulemused avaldati rahvusvahelises tipp-teadusajakirjas Molecular Psychiatry, vastav avastus oli artikli avaldamise päeval BBC peauudis ja seda refereeriti laialdaselt nii rahvusvahelises kui ka Eesti meedias. Antud uuring oli jätkuks prof. Timmuski varasemale uuringule Helsingi Ülikoolis, kus ta koos Soome kolleegidega avastas ja iseloomustas LRRTM geeniperekonna (Laurén et al., 2003a). Hiljem avaldas prof. Timmuski uurimisgrupp veel ühe publikatsiooni LRRTM perekonna geenilookuste transkriptsiooni regulatsioonist ja selle potentsiaalsest tähtsusest skisofreenias (Kask et al., 2011).

Tihedas koostöös prof. Eero Vasaraga näitas prof. Timmusk, et IgLON perekonna transkriptsioonitegurite ekspressioon on skisofreeniat põdevate patsientide ajukoos muutunud (Karis et al., 2018). Prof. Timmuski uurimisrühm on teinud kindlaks ka skisofreeniaga seotud aluselise heeliks-ling-heeliks transkriptsioonifaktori TCF4 uudeid regulatsioonimehhanisme (Sepp et al., 2011, 2017; Sirp et al., 2022) ja näidanud, et need TCF4 geeni mutatsioonid, mille tagajärjel tekib kognitiivsete funktsioonide häiretega haigus Pitt-Hopkinsi sündroom, põhjustavad imetaja rakkudes TCF4i funktsiooni erinevat nõrgenemist hüpomorfsetest dominant-negatiivsete efektideni (Sepp et al., 2012; Sirp et al., 2021). Prof. Timmuski uurimisrühm on iseloomustanud ka TCF4 geeni regulatsiooni häireid Fuchsi sarvkesta düstroofias, mis on üks enimlevinuid silmahaigusi, (Sirp et al., 2020) ja uurinud ka TCF4 homoloogi daughterless geeni regulatsiooni äädikakärbse Pitt-Hopkinsi sündroomi haigusmudelites (Tamberg et al., 2015, 2021).

E. BDNF reguleerib ajus mitmeid olulisi gene, sealhulgas KCC2 geeni, mis kodeerib aju tähtsa inhibitoorse neurotransmitteri GABA retseptori tööd reguleerivat transmembraanset valku. Muutused GABA neurotransmitteri süsteemis võivad põhjustada mitmeid närvisüsteemi haigusi, näiteks epilepsiat, skisofreeniat ja ärevushäireid. Koostöös prof. Matti Airaksineniga Helsingi Ülikoolist on ta avastanud mitmeid uusi regulatsioonimehhanisme KCC2 geeni avaldumises. (Uvarov et al., 2005 ja 2007). Edukas on olnud ka koostöö Prof. Dan Lindholmiga Helsingi

Ülikoolist näitamaks, et transkriptsiooni koaktivaatori PGC-1 α signaaliülekanne suurendab hiirtel GABAergilist neurotransmissiooni ja ärevustaalist käitumist (Vanaveski et al., 2021),

Prof. Timmuski üheks oluliseks uurimisuunaks on olnud ka närvirakkude katkenud jätkete (aksonite) taastumise (regeneratsiooni) uurimine neurotroofsete tegurite toimet. Täiskasvanud imetajate kesknärvisüsteemi neuronite aksonid ei ole võimelised pärast katkemist tagasi kasvama, sest katkemist põhjustanud trauma tagajärjel moodustunud armkoes on palju aksonite kasvu pidurdavaid molekule. Prof. Timmusk on avastanud kesknärvisüsteemi neuronite regeneratsiooni pidurdavate Nogo retseptorite perekonna geenid ja uurinud nende avaldumist ja regulatsiooni (Lauren et al., 2003b). Antud avastus vallandas maailmas uue uurimissuuna ja see võib tulevikus olla aluseks närvisüsteemi traumade uute ravimite arendamiseks.

Esildises viidatud prof. Tõnis Timmuski publikatsioonid.

Aid T., Kazantseva A., Piirsoo M., Palm K., **Timmusk T.** Mouse and rat BDNF gene structure and expression revisited. *J Neurosci Res*, 2007, 85, 525-535.

Avarlaid A., Esvald E.E., Koppel I., Parkman A., Zhuravskaya A., Makeyev E. V., Tuvikene J., **Timmusk T.** An 840 kb distant upstream enhancer is a crucial regulator of catecholamine-dependent expression of the Bdnf gene in astrocytes. *Glia*, 2023, Aug. 25. doi: 10.1002/glia.24463. Online ahead of print.

Blázquez C., Chiarlone A., Bellocchio L., Resel E., Pruunsild P., García-Rincón D., Sendtner M., **Timmusk T.**, Lutz B., Galve-Roperh I., Guzmán M. The CB₁ cannabinoid receptor signals striatal neuroprotection via a PI3K/Akt/mTORC1/BDNF pathway. *Cell Death Differ.*, 2015, 22,1618-1629.

Esvald E.E., Tuvikene J., Sirp A., Patil S., Bramham C. R., **Timmusk T.** CREB family transcription factors are major mediators of BDNF transcriptional autoregulation in cortical neurons. *J. Neurosci*, 2020, 40,1405-1426.

Esvald E.E., Tuvikene J., Moistus A., Rannaste K., Kõomägi S., **Timmusk T.** Differential regulation of the BDNF gene in cortical and hippocampal neurons. *J. Neurosci*, 2022, 42, 9110-9128.

Francks C, Maegawa S, Lauren J, Abrahams BS, Velayos-Baeza A, Medland SE, Colella S, Groszer M, McAuley EZ, Caffrey TM, **Timmusk T**, Pruunsild P, Koppel I, Lind PA, Matsumoto-Itaba N, Nicod J, Xiong L, Joober R, Enard W, Krinsky B, Nanba E, Richardson AJ, Riley BP, Martin NG, Strittmatter SM, Moller HJ, Rujescu D, St Clair D, Muglia P, Roos JL, Fisher SE, Wade-Martins R, Rouleau GA, Stein JF, Karayiorgou M, Geschwind DH, Ragoussis J, Kendler KS, Airaksinen MS, Oshimura M, Delisi LE, Monaco AP. LRRTM1 on chromosome 2p12 is a maternally suppressed gene that is associated paternally with handedness and schizophrenia. *Mol Psychiatry*, 2007, 12, 1129-1139.

Funakoshi H., Frisen J., Barbany G., **Timmusk T.**, Zachrisson O., Verge V. M. K., Persson H. (1993). Differential expression of mRNAs for neurotrophins and their receptors following axotomy of the sciatic nerve. *J. Cell Biol.*, 1993, 123, 455-465.

Funakoshi H., Risling M., Carlstedt T., Lendahl U., **Timmusk T.**, Metsis M., Yamamoto Y., Ibáñez C.F. Targeted expression of a chimeric neurotrophin in the lesioned sciatic nerve accelerates regeneration of sensory and motor axons. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 1998, 95, 5269-5274.

Kannike K., Sepp M., Zuccato C., Cattaneo E., **Timmusk T.** Forkhead transcription factor FOXO3a levels are increased in Huntington disease because of overactivated positive autofeedback loop. *J. Biol. Chem.*, 2014, 289, 32845-32857.

Karis K., Eskla K.L., Kaare M., Leidmaa E., Täht K., Tuusov J., Visnapuu T., Innos J., Jayaram M., **Timmusk T.**, Weickert CS, Väli M., Vasar E., Philips M.A. Altered expression profile of IgLON family of neural cell adhesion molecules in the dorsolateral prefrontal cortex of schizophrenic patients. *Frontiers in Molecular Neuroscience*, 2018, 11:8.

Kask M., Pruunsild P., **Timmusk T.** Bidirectional transcription from human *LRRTM2/CTNNA1* and *LRRTM1/CTNNA2* gene loci leads to expression of N-terminally truncated CTNNA1 and CTNNA2 isoforms. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 2011, 411, 56-61.

Kokaia Z., Metsis M., Kokaia M., Bengzon J., Elmér E., Smith M.-L., **Timmusk T.**, Siesjö B. K., Persson H., Lindvall O. Brain insults induce increased expression of the BDNF gene through differential usage of multiple promoters. *Eur. J. Neurosci.*, 1994, 6, 587-596.

Koppel I., **Timmusk T.** Differential regulation of *Bdnf* expression in cortical neurons by class-selective histone deacetylase inhibitors. *Neuropharmacology*, 2013, 75, 106-115.

Koppel I., Tuvikene J., Lekk I., **Timmusk T.** Efficient use of a translation start codon in BDNF exon I. *J. Neurochem.*, 2015, 134, 1015-1025.

Koppel I., Jaanson K., Klasche A., Tuvikene J., Tiirik T., Pärn A., **Timmusk T.** Dopamine cross-reacts with adrenoreceptors in cortical astrocytes to induce BDNF expression, CREB signaling and morphological transformation. *Glia*, 2018, 66, 206-216.

Kumar A., Karuppagounder S. S., Chen Y., Corona C., Kawaguchi R., Cheng Y., Balkaya M., Sagdullaev B. T., Wen Z., Stuart C., Cho S., Ming G., Tuvikene J., **Timmusk T.**, Geschwind D. H., Ratan R. R. 2-Deoxyglucose drives plasticity via an adaptive ER stress-ATF4 pathway and elicits stroke recovery and Alzheimer's resilience. *Neuron*, 2023, Jul 11:S0896-6273(23)00472-5. doi: 10.1016/j.neuron.2023.06.013. Online ahead of print

Laurén, J., Airaksinen M. S., Saarma, M., **Timmusk T.** A novel gene family encoding leucine-rich repeat transmembrane proteins differentially expressed in the nervous system. *Genomics*, 2003, 81, 411-421.

Laurén, J., Airaksinen, M. S., Saarma, M., **Timmusk, T.** Two Novel Mammalian Nogo Receptor Homologs Differentially Expressed in the Central and Peripheral Nervous System. *Mol. Cell. Neurosci.* 2003,24, 581-594.

Lindahl, M., **Timmusk, T.**, Rossi, J., Saarma, M., Airaksinen, M. Expression and alternative splicing of mouse *Gfra4* suggests roles in endocrine cell development. *Mol. Cell. Neurosci.*, 2000,15, 522-533.

Lindahl, M. S., Poteryaev, D., Yu, L.-Y., Arumäe, U., **Timmusk, T.**, Bongarzone, I., Aiello, A., Pierotti, M. A., Airaksinen, M. S., Saarma, M. Human *GFRa4* is the receptor for persephin, and is selectively expressed in normal and malignant thyroid medullary cells. *J. Biol. Chem.*, 2001, 276, 9344-9351.

Lindholm P., Voutilainen M.H., Laurén J., Peränen J., Leppänen V.M., Andressoo J.O., Lindahl M., Janhunen S., Kalkkinen N., **Timmusk T.**, Tuominen R.K., Saarma M. Novel neurotrophic factor CDNF protects and rescues midbrain dopamine neurons *in vivo*. *Nature*, 2007, 448, 73- 77.

Metsis M., **Timmusk T.**, Arenas E., Persson H. Differential usage of multiple brain-derived neurotrophic factor promoters in the rat brain following neuronal activation. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1993, 90, 8802-8806.

Nurm K., Sepp M., Castany-Pladevall C; Creus-Muncunill J., Tuvikene J., Sirp A., Vihma H., Blake D.J., Perez-Navarro E., **Timmusk T.** Isoform-specific reduction of the basic helix-loop-helix transcription factor TCF4 levels in Huntington's disease. *eNeuro*, 2021, 8(5) ENEURO.0197-21.2021.

Palm K., Belluardo N., Metsis M., **Timmusk T.** Neuronal expression of zinc finger transcription factor REST/NRSF/XBR gene. *J. Neurosci.*, 1998, 18, 1280-1296.

Pruunsild P, Kazantseva A, Aid T, Palm K, **Timmusk T.** Dissecting the human BDNF locus: bidirectional transcription, complex splicing and multiple promoters. *Genomics*, 2007, 90, 397-406.

Pruunsild P., Sepp M., Orav E., Koppel I., **Timmusk T.** Identification of *cis*-elements and transcription factors regulating neuronal activity-dependent transcription of human *BDNF* gene. *J. Neuroscience*, 2011, 31, 3295-3308.

Sepp M., Kannike K., Eesmaa A., Urb M., **Timmusk T.** Functional diversity of human basic helix-loop-helix transcription factor TCF4 isoforms generated by alternative 5' exon usage and splicing. *PLoS ONE*, 2011, 6, e22138.

Sepp M., Pruunsild P., **Timmusk T.** Pitt-Hopkins Syndrome associated mutations in *TCF4* lead to variable impairment of the transcription factor function ranging from hypomorphic to dominant negative effects. *Hum. Mol. Genet.*, 2012, 21, 2873-2888.

Sepp M., Vihma H., Nurm K., Urb, M., Page S. C., Roots K., Hark A., Maher B. J., Pruunsild P., **Timmusk T.** The intellectual disability and schizophrenia associated transcription

- factor TCF4 is regulated by neuronal activity and protein kinase A. *J. Neurosci.*, 2017, 37, 10516-10527.
- Shieh P. B., Hu S.C., Bobb K., **Timmusk T.**, Ghosh A. Identification of a signaling pathway involved in calcium regulation of BDNF expression. *Neuron*, 1998, 20, 727-740.
- Sirp A., Leite K., Tuvikene J., Nurm K., Sepp M., **Timmusk T.** The Fuchs corneal dystrophy associated CTG repeat expansion in the *TCF4* gene affects transcription from its alternative promoters. *Scientific Reports*, 2020, 10:18424.
- Sirp A., Roots K., Nurm K., Tuvikene J., Sepp M. **Timmusk T.** Functional consequences of the basic helix-loop-helix transcription factor TCF4 missense substitutions associated with Pitt-Hopkins syndrome, mild intellectual disability, and schizophrenia. *J. Biol. Chem.*, 2021, 297, 101381.
- Sirp A., Shubina A., Tuvikene J., Tamberg L., Kiir C.S., Kranich L., **Timmusk T.** Expression of alternative transcription factor 4 mRNAs and protein isoforms in the developing and adult rodent and human tissues. *Front Mol Neurosci*, 2022, 15:1033224.
- Tamberg L., Sepp M, **Timmusk T.**, Palgi M. Introducing Pitt-Hopkins syndrome-associated mutations of *TCF4* to *Drosophila daughterless*. *Biol. Open*, 2015, 4, 1762-1771.
- Tamberg L., Jaago M., Säälk K., Sirp A., Tuvikene J., Shubina A., Kiir C. S., Nurm K., Sepp M., **Timmusk T.**, Palgi M. Daughterless, the *Drosophila* orthologue of TCF4, is required for associative learning and maintenance of the synaptic proteome. *Dis Model Mech*, 2020, 13: dmm042747.
- Tammiku-Taul J., Park R., Jaanson K., Luberg K., Dobchev D. A., Kananovich D., Noole A., Mandel M., Kaasik A., Lopp M., **Timmusk T.**, Karelson M. Indole-like Trk receptor antagonists. *Eur. J. Med. Chem.*, 2016, 121, 541-552.
- Timmusk T.**, Palm K., Metsis M., Reintam T., Paalme V., Saarma M., Persson H. Multiple promoters direct tissue-specific expression of the rat BDNF gene. *Neuron*, 1993a, 10, 475-489.
- Timmusk T.**, Lendahl U., Funakoshi H., Arenas E., Persson H., Metsis M. Identification of BDNF promoter regions mediating tissue-specific, axotomy- and neuronal activity-induced expression in transgenic mice. *J. Cell Biol.*, 1995, 128, 185-199.
- Timmusk T.**, Lendahl U., Funakoshi H., Arenas E., Persson H., Metsis M. Identification of BDNF promoter regions mediating tissue-specific, axotomy- and neuronal activity-induced expression in transgenic mice. *J. Cell Biol.*, 1995, 128, 185-199.
- Timmusk T.**, Palm K., Lendahl U., Metsis M. Brain-derived neurotrophic factor expression in vivo is under the control of neuron-restrictive silencer element. *J. Biol. Chem.*, 1999, 274, 1078-1084.
- Trupp M., Rydén M., Jörnvall H., Funakoshi H., **Timmusk T.**, Arenas E., Ibanez C.F. Peripheral expression and biological activities of GDNF, a new neurotrophic factor for avian and mammalian peripheral neurons. *J. Cell Biol.*, 1995, 130, 137-148.
- Tuvikene J., Pruunsild P., Orav E., Esvald E.E., **Timmusk T.** AP-1 transcription factors mediate BDNF-positive feedback loop in cortical neurons. *Journal of Neuroscience*, 2016, 36, 1290-1305.
- Tuvikene J., Esvald E.E., Rähni A., Uustalu K., Zhuravskaya A., Avarlaid A., Makeyev E. V. **Timmusk T.** Intronic enhancer region governs transcript-specific BDNF expression in neurons. *eLife*, 2021, 10:e65161.
- Uvarov, P., Pruunsild, P., **Timmusk, T.**, Airaksinen M.S., KCC2 transgenes lacking neuron restrictive silencer element recapitulate CNS neuron-specific expression and developmental upregulation of endogenous KCC2 gene. *J. Neurochem.*, 2005, 95, 1144-1155.
- Uvarov P., Ludwig A., Markkanen M., Pruunsild P., Kaila K., Delpire E., **Timmusk T.**, Rivera C., Airaksinen M.S. A Novel N-terminal Isoform of the Neuronal K⁺/Cl⁻ Cotransporter KCC2. *J. Biol. Chem.*, 2007, 282, 30570-30576.
- Vanaveski T., Molchanova S., Pham D. D., Schäfer A., Pajanoja C., Narvik J., Srinivasan V., Urb M., Koivisto M., Vasar E., **Timmusk T.**, Minkeviciene R., Eriksson O., Lalowski M., Taira T., Korhonen L., Voikar V., Lindholm D. PGC-1 α signaling increases GABA(A) receptor subunit α 2 expression, GABAergic neurotransmission and anxiety-like behavior in mice. *Frontiers in Molecular Neuroscience*, 2021, 14: 588230.

Zuccato, C., Ciammola, A., Rigamonti, D., Leavitt, B. R., Goffredo, D., Conti, L., MacDonald, M. E., Friedlander, R. M., Silani, V., Hayden, M. R., **Timmusk, T.**, Sipione, S., Cattaneo, E. Loss of Huntingtin-Mediated BDNF gene transcription in Huntington's disease. *Science*, 2001, 293, 493-498.

Zuccato, C., Tartari, M., Crotti, A., Goffredo, D., Valenza, M., Conti, L., Cataudella, T., Leavitt, L., Hayden, M. R., **Timmusk, T.**, Rigamonti D., Cattaneo, E. Huntingtin interacts with REST/NRSF to modulate the transcription of NRSE-controlled neuronal genes. *Nature Genetics*, 2003, 35, 76-83.

Patentne leiutis: Compounds related to or derived from GFRalpha and their use; Autorid: Mart Saarma, **Tõnis Timmusk**, Matti Airaksinen, Dmitri Poteriaev, Maria Lindahl, Jari Rossi; Prioriteedinumber: FI20000000394; Prioriteedikuupäev: 21.02.2000

Patentne leiutis: Mammalian neuralized family transcriptional regulators and uses; Autorid: Kaia Palm, **Tõnis Timmusk**; Prioriteedinumber: US20010808387; Prioriteedikuupäev: 14.03.2001.

Patentne leiutis: Novel neurotrophic factor protein and uses thereof; Autorid: Mart Saarma, **Tõnis Timmusk**, Juha Lauren, Päivi Lindholm, Raimo Tuominen; Prioriteedinumber: US20020406927P; US20030648361; Prioriteedikuupäev: 30.08.2002

Patentne leiutis: Transgenic mouse and cell models and their uses for identification of drugs targeting brain-derived neurotrophic factor; Autorid: **Tõnis Timmusk**, Indrek Koppel, Mari Sepp, Kaur Jaanson, Tamara Aid, Priit Pruunsild, Kaia Palm; Prioriteedinumber: US61/168,319; Prioriteedikuupäev: 10.04.2009

Patentne leiutis: Cis- and trans-regulators of BDNF gene and their uses; Owner: Tallinn University of Technology ; Authors: Priit Pruunsild, Mari Sepp, Ester Orav, Indrek Koppel, **Tõnis Timmusk**; Priority number: US61/456,930; Priority date: 15.11.2010

Patentne leiutis: Indole-like TRK receptor antagonists; Omanikud: Tallinna Tehnikaülikool, Tartu Ülikool; Autorid: **Tõnis Timmusk**, Margus Lopp, Eero Vasar, Allen Kaasik, Mati Karelson; Prioriteedi number: US15/249,390; Prioriteedi kuupäev: 27.08.2016.

Lugupidamisega,

Anne Kahru
akadeemik

Mati Karelson
akadeemik

Martti Raidal
akadeemik

Tiina Randmaa-Liiv
akadeemik

Mart Saarma
akadeemik

Martin Zobel
akadeemik

1. oktoobril. 2023.a.