



UvA-DARE (Digital Academic Repository)

Platelets: versatile effector cells in pneumonia and sepsis

de Stoppelaar, S.F.

Publication date

2015

Document Version

Final published version

[Link to publication](#)

Citation for published version (APA):

de Stoppelaar, S. F. (2015). *Platelets: versatile effector cells in pneumonia and sepsis*. [Thesis, fully internal, Universiteit van Amsterdam]. Uitgeverij BOXPress.

General rights

It is not permitted to download or to forward/distribute the text or part of it without the consent of the author(s) and/or copyright holder(s), other than for strictly personal, individual use, unless the work is under an open content license (like Creative Commons).

Disclaimer/Complaints regulations

If you believe that digital publication of certain material infringes any of your rights or (privacy) interests, please let the Library know, stating your reasons. In case of a legitimate complaint, the Library will make the material inaccessible and/or remove it from the website. Please Ask the Library: <https://uba.uva.nl/en/contact>, or a letter to: Library of the University of Amsterdam, Secretariat, Singel 425, 1012 WP Amsterdam, The Netherlands. You will be contacted as soon as possible.

Stellingen behorende bij het proefschrift:

'Platelets: versatile effector cells in pneumonia and sepsis'

Bloedplaatjes zijn *sentinel cells* voor het immuunsysteem.

Dit proefschrift

Thrombocytopenie per se is niet schadelijk; wel tijdens pneumonie. Dan zorgen bloedplaatjes niet alleen voor hemostase, maar ook voor een adequate immunerespons.

Dit proefschrift

Zoals meer innate immune afweermechanismen, draagt bloedplaatjesactivatie tijdens sepsis juist bij aan complicaties.

Dit proefschrift

P-selectine is niet van belang voor leukocyt rekrutering naar de longen tijdens *Klebsiella* pneumonie. P-selectine afhankelijke interactie van bloedplaatjes met kan wel het leukocyt inflammatie profiel beïnvloeden.

Dit proefschrift

De veelbesproken *Toll-like receptor* signalering in bloedplaatjes kan slechts marginaal bijdragen aan hun effector functies.

Dit proefschrift

Vanwege de uitzonderlijke diversiteit aan sepsis patiënten vertalen muis-data niet direct naar een humaan sepsis cohort.

Dit proefschrift

The knowledge of an effect depends on and involves the knowledge of a cause.

Benedictus (Bento) de Spinoza, *Ethics*, 1977

No thing great is created suddenly, any more than a bunch of grapes or a fig. If you tell me that you desire a fig, I answer you that there must be time. Let it first blossom, then bear fruit, then ripen.

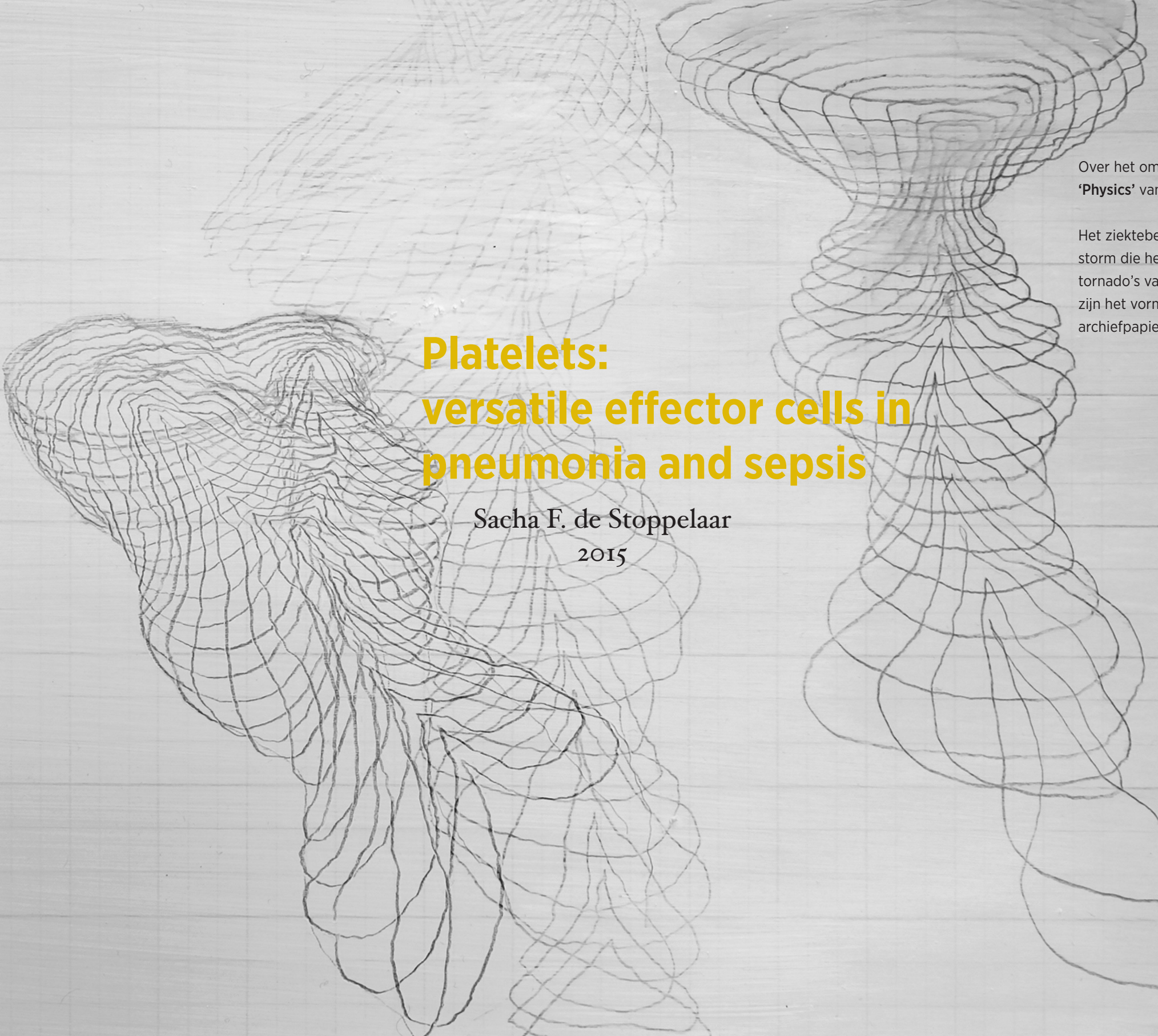
Epiktetos, c.55 – c.135 AD

Many equipment, many cold; little equipment, little cold.

Sherpa Sonam, op trek in Nepal, 1984

Never let facts get in the way of a good story.

Cas de Stoppelaar, *Zeker niet* dit proefschrift



Platelets: versatile effector cells in pneumonia and sepsis

Sacha F. de Stoppelaar

2015

Over het omslag

'Physics' van Erna Anema (2014).

Het ziektebeeld *sepsis* stel ik mij voor als een woedende storm die het lichaam ontwricht. Voor mij geven de tornado's van mijn moeder dit precies weer; voor Erna zijn het vormen die in één lijn uit haar potlood boven het archiefpapier van mijn overgrootvader vloeien.

Platelets: versatile effector cells in pneumonia and sepsis

Sacha F. de Stoppelaar
2015

Platelets: versatile effector cells in pneumonia and sepsis

Sacha F. de Stoppelaar

ISBN: 978-94-6295-118-1

Cover by Erna Anema and Melle Hammer

Copyright by S.F. de Stoppelaar

Printed & Lay Out by Proefschriftmaken.nl || Uitgeverij BOXPress

Published by Uitgeverij BOXPress, 's-Hertogenbosch

No part of this thesis may be reproduced, stored or transmitted in any form or by any means without permission of the author of publishers of the included scientific papers

Printing of this thesis was financially supported by the ABN ANRO bank and ChipSoft

Platelets: versatile effector cells in pneumonia and sepsis

Academisch proefschrift

ter verkrijging van de graad van doctor
aan de Universiteit van Amsterdam
op gezag van de Rector Magnificus
prof. dr. D.C. van den Boom
ten overstaan van een door het college voor promoties ingestelde commissie,
in het openbaar te verdedigen in de Agnietenkapel
op vrijdag 17 april 2015, te 14:00 uur

door Sacha Francien de Stoppelaar
geboren te Amsterdam

Promotiecommissie

Promotor: Prof. Dr. T. van der Poll

Copromotor: Dr. C. van 't Veer

Overige leden: Prof. Dr. D. van de Beek

Dr. S.E. Geerlings

Prof. Dr. P.G. de Groot

Prof. Dr. J.C.M. Meijers

Prof. Dr. M.J. Schulz

Dr. S.S. Zeerleder

Faculteit der Geneeskunde

Table of contents

Chapter 1	
General introduction and thesis outline	7
Chapter 2	
The role of platelets in sepsis	15
Chapter 3	
Thrombocytopenia impairs host defense in gram-negative pneumonia derived sepsis	41
Chapter 4	
Thrombocytopenia impairs host defense during murine <i>Streptococcus pneumoniae</i> pneumonia	65
Chapter 5	
Platelet and endothelial cell P-selectin are required for host defense against gram-negative pneumosepsis	81
Chapter 6	
Platelet MyD88 does not contribute to host defense during gram-negative sepsis	101
Chapter 7	
Toll-like receptor signalling is not involved in platelet response to <i>Streptococcus pneumoniae</i> <i>in vitro</i> or <i>in vivo</i>	123
Chapter 8	
Protease activated receptor 4 limits bacterial growth and lung pathology during late stage <i>Streptococcus pneumoniae</i> induced pneumonia in mice	141
Chapter 9	
Platelet inhibitory therapy does not influence outcome or host response biomarkers during sepsis: a propensity-matched analysis	161
Chapter 10	
Summary and discussion	183
Clinical implications	
Conclusion	

Addendum

Nederlandse samenvatting	194
Curriculum Vitae	197
Portfolio	198
Dankwoord	200
Stellingen	