

ARTICOLO DI RICERCA

# Rilevazione della proteina spike nelle placentate a termine di donne vaccinate contro il COVID-19 e/o infette da SARS-CoV-2

Catharina Bartmann<sup>1\*</sup>, Vanessa Schmidt<sup>2</sup>, Michael Mörz<sup>3</sup>, Michael Schwab<sup>4</sup>, Monika Rehn<sup>1</sup>, Bettina Blau-Schneider<sup>5</sup>, Achim Wöckel<sup>1</sup>, Ulrike Kämmerer<sup>1</sup>

1 Dipartimento di Ostetricia e Ginecologia, Ospedale Universitario, Würzburg, Germania, 2 Inmodia GmbH, Istituto di Diagnostica Molecolare, Passau, Germania, 3 Istituto di Patologia "Georg Schmorl", Ospedale Municipale di Dresda-Friedrichstadt, Dresda, Germania, 4 St. Josefs-Hospital Wiesbaden, Ospedale universitario, Dipartimento di Ostetricia e Ginecologia, Wiesbaden, Germania " [Bartmann](#)

[C@ukw.de](mailto:C@ukw.de)



## Abstract

### Introduzione

Il COVID-19 (Corona Virus Induced Disease-19) causato dal coronavirus SARS-CoV-2 può essere grave in gravidanza. Pertanto, dal 2022 è stata raccomandata la vaccinazione con vaccini a mRNA a seconda dello stato immunitario delle donne in età riproduttiva e delle donne in gravidanza. Tuttavia, finora sono disponibili solo dati preliminari sulla trasmissione transplacentare del virus e dell'mRNA dai vaccini genetici.

### Metodi

La popolazione dello studio comprendeva 106 donne che hanno partorito presso il Dipartimento di Ostetricia e Ginecologia dell'Ospedale Universitario di Würzburg tra novembre 2020 e ottobre 2022. Oltre ai dati medici e alla storia vaccinale, è stato eseguito un esame immunoistochimico della placenta con anticorpi contro le proteine spike e nucleocapside del SARS-CoV-2. L'ibridazione in situ RNAscope è stata utilizzata per dimostrare la presenza di RNA nei tessuti placentari positivi come prova di concetto.

### Risultati

Complessivamente, l'87% delle partecipanti ha ricevuto almeno una dose di vaccino contro il SARS-CoV-2 e 56 donne (42 vaccinate, 14 non vaccinate) hanno contratto il COVID-19. In totale, 31 placentate sono risultate positive alla proteina spike. Le cellule positive alla spike erano prevalentemente cellule di Hofbauer e trofoblasti. In tre casi di donne vaccinate e poi infettate, è stata rilevata un'ulteriore colorazione del nucleocapside, ma non è stata riscontrata alcuna differenza significativa nel pattern di colorazione in correlazione allo stato vaccinale/COVID-19. È interessante notare che non abbiamo trovato RNA virale nei campioni esaminati, ma

## ACCESSO LIBERO

**Citazione:** Bartmann C, Schmidt V, Mörz M, Schwab M, Rehn M, Blau-Schneider B, et al. (2026) Rilevazione della proteina spike nelle placentate a termine di donne vaccinate contro il COVID-19 e/o infette da SARS-CoV-2. *PLoS One* 21(3): e0344185. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0344185>

Editore: Moises Leon Juarez, Instituto Nacional de Perinatología, MESSICO

Ricevuto: 13 luglio 2025

Accettato: 17 febbraio 2026

Pubblicato: 5 marzo 2026

Cronologia della revisione tra pari: PLOS riconosce i vantaggi della trasparenza nel processo di revisione tra pari; pertanto, consentiamo la pubblicazione di tutti i contenuti della revisione tra pari e delle risposte degli autori insieme agli articoli finali pubblicati. La cronologia editoriale di questo articolo è disponibile qui: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0344185>

Copyright: 2026 Bartmann et al. Questo è un articolo ad accesso libero distribuito secondo i termini della [Creative Commons Attribution License](#), che consente l'uso, la distribuzione e la modifica senza restrizioni.

e riproduzione in qualsiasi mezzo, a condizione che l'autore originale e la fonte siano citati.

Dichiarazione di disponibilità dei dati: Tutti i dati rilevanti sono contenuti nell'articolo e nei relativi file [di informazioni di supporto](#).

Finanziamento: gli autori non hanno ricevuto alcun finanziamento specifico per questo lavoro.

Conflitti di interesse: gli autori hanno dichiarato che non sussistono conflitti di interesse.

Abbreviazioni: COVID-19, malattia indotta dal coronavirus-19; OMS, Organizzazione Mondiale della Sanità; CTB, citotrofoblasto; STB, sincitotrofoblasto; NICU, unità di terapia intensiva neonatale; RT-PCR, reazione a catena della polimerasi con trascrittasi inversa; RT, temperatura ambiente; GeZeCO, "Gebud in Zeiten von COVID-19" (parto ai tempi del COVID-19); EMA, Agenzia europea per i medicinali; DW, acqua distillata; PBS, soluzione salina tamponata con fosfato; APC, cellule presentanti l'antigene; Fig., Figura; HE, ematossilina ed eosina; DAB, diaminobenzidina.

hanno mostrato un'ibridazione in situ positiva di BNT162b2 e mRNA-1273 codificante S in due campioni individuali.

## Discussione

La proteina spike del SARS-CoV-2 è stata rilevata nelle cellule placentari Hofbauer e trofoblastiche, nonché nell'endotelio villosa dopo l'infezione e la vaccinazione, indicando un possibile trasferimento o assorbimento transplacentare. Questi risultati potrebbero suggerire una potenziale possibilità di trasferimento transplacentare o assorbimento cellulare; tuttavia, la portata, i meccanismi e il significato clinico di questo fenomeno devono ancora essere compresi appieno.

Registrazione della sperimentazione clinica: DRKS00022506.

## 1. Introduzione

Nel marzo 2020 l'OMS ha dichiarato la pandemia di COVID-19 (Corona Virus Induced Disease-19)[1] causata dal coronavirus SARS-CoV-2[2]. I sintomi erano prevalentemente lievi e comprendevano febbre, tosse, mal di gola, mal di testa, rinorrea e mialgia[3, 4]. Tuttavia, in determinate circostanze, è stata osservata una comparsa secondaria acuta di quadri clinici gravi (reazioni iperallergiche:[5-7]) che hanno richiesto cure mediche intensive e hanno portato in alcuni casi al decesso. [8]

In una meta-analisi, i sintomi più comuni nelle donne in gravidanza erano lievi, con febbre, tosse e dispnea[9, 10]. Sono stati osservati rari effetti patologici nelle placenti delle madri con diagnosi di COVID-19 rispetto ai controlli negativi[11]. Una revisione che riassume il decorso clinico del COVID-19 in gravidanza nel corso del 2020 ha concluso che il rischio materno di COVID-19 grave durante la gravidanza non era maggiore rispetto alla popolazione generale e che l'esito neonatale non era influenzato dalla malattia [12]. Tuttavia, in un'altra raccolta di dati è stato osservato un aumento del rischio di malattia grave che porta più frequentemente a ricoveri in terapia intensiva e terapia ECMO (ossigenazione extracorporea a membrana) nelle donne in gravidanza. [13-15]. Inoltre, le donne in gravidanza con COVID-19 sembrano avere un rischio più elevato di disturbi della gravidanza come la preeclampsia[16]. Dal punto di vista fetale, nel 2021 sono stati segnalati un numero maggiore di nascite premature e di morbidità neonatale[17] e in seguito è stato descritto che in alcuni casi il COVID-19 potrebbe causare danni endoteliali e un rischio più elevato di tromboosi ed embolia [18]

La placenta svolge un ruolo cruciale come barriera per la trasmissione delle infezioni materne al feto. Dal lato fetale, è costituita dai villi coriali, formati dalle cellule citotrofoblastiche (CTB) e dal sincitotrofoblasto (STB)[19]. All'interno dei villi coriali è presente una forma specifica di macrofagi immaturi di origine fetale, le cellule di Hofbauer [20]

La probabilità di trasmissione del SARS-CoV-2 dalla madre al feto è molto bassa[21-23] e nella maggior parte dei casi di donne in gravidanza infette da SARS-CoV-2 identificate mediante RT-PCR, le placenti erano negative alla RT-PCR[24]. Tuttavia, in tre casi di placenti positive alla RT-PCR provenienti da donne in gravidanza con tamponi nasali positivi alla RT-PCR per SARS-CoV-2 (due senza sintomi e una con sintomi lievi di COVID-19

), l'RNA del SARS-CoV-2 è stato confermato nel tessuto placentare con l'uso di sonde antisenso-RNA, ma solo in uno dei tre casi l'ibridazione con la sonda senso ha indicato una replicazione virale a bassi livelli nell'STB[25]. Altre indagini hanno mostrato la presenza di RNA virale e/o proteina spike nella placenta, ma l'impatto sul compartimento fetale sembrava essere trascurabile.

[26–30]

In brevissimo tempo sono stati sviluppati vari vaccini contro il virus SARS-CoV-2, concentrandosi sulla proteina spike del SARS-CoV-2 come antigene. Disponibili dal dicembre 2020, il principio fondamentale dei nuovi vaccini genetici (definizione secondo l'Istituto Paul Ehrlich) utilizzati in Germania era una combinazione di mRNA modificato alla base (modRNA) all'interno di un involucro di nanoparticelle lipidiche[31], in questo caso Comirnaty (Pfizer/BioNTech) e Spikevax (Moderna).

Sebbene i vaccini genetici contro il COVID-19 non fossero stati completamente approvati per le donne in gravidanza durante il nostro studio, la vaccinazione con mRNA è stata raccomandata dall'EMA all'inizio del 2022[32] e anche prima, a partire da settembre 2021, dalla "Ständige Impfkommision (STIKO)" tedesca[33], per le donne nel secondo trimestre di gravidanza. Questa raccomandazione si basava sull'idea che la gravidanza stessa fosse un fattore di rischio per un decorso grave[34]. Inoltre, c'erano prove del trasferimento transplacentare di anticorpi anti-spike indotti dal vaccino[35, 36] che si presumeva avessero un effetto protettivo per il neonato. Nessun dato ufficiale proveniente da studi di registro suggerisce uno svantaggio della vaccinazione in gravidanza in quei periodi[37], cosa che è stata successivamente confermata in una meta-analisi[38]. Di conseguenza, e grazie a intense campagne di marketing e a diverse restrizioni nella vita quotidiana, compreso l'accesso agli ospedali e alle sale parto per le persone che non erano state vaccinate contro la SARS-CoV-2[39], i tassi di vaccinazione delle donne in gravidanza e in allattamento sono aumentati in modo significativo, ma non hanno raggiunto il percentuali della popolazione generale[40]. Ciò nonostante il fatto che al momento non fossero disponibili dati relativi a un possibile trasferimento del vaccino o della proteina spike attraverso la placenta. Dopo il reclutamento delle nostre partecipanti, in un modello in vitro, il modRNA derivato dal vaccino è stato assorbito nel tessuto placentare, sebbene senza effetti rilevabili. [41]

Una revisione più recente di Zhong C et al 2024[42] ha riassunto i dati limitati disponibili all'epoca sul trasferimento *in vivo* dell'RNA del vaccino nella placenta. In un modello murino, Chen e colleghi hanno dimostrato che l'mRNA-1273 può attraversare la placenta entro un'ora dall'iniezione intramuscolare nelle topoline gravide[43]. In una lettera di ricerca del gruppo di Monica Hannah [44] sono stati riportati due casi in cui l'RNA del vaccino è stato rilevato nei villi della placenta umana. In entrambi i casi, le madri avevano ricevuto l'ultima delle 2-4 vaccinazioni con RNA poco prima del parto (rispettivamente 2 o 10 giorni prima). L'RNA era rilevabile tramite PCR e ibridazione in situ basata su RNAScope, mentre la proteina spike era rilevabile tramite Western Blot solo in una delle placente.

Nel nostro studio, ci interessava verificare se la proteina spike fosse presente nelle placente delle donne che avevano contratto il COVID-19 durante la gravidanza o che erano state vaccinate contro il COVID-19, o entrambe le cose, mediante immunoistochimica. Inoltre, nei casi positivi, se la proteina spike fosse localizzata sul lato materno o fetale: quest'ultimo confermava che la proteina spike e/o le informazioni genetiche del virus o dei vaccini erano in grado di attraversare la barriera materno-fetale. Infine, era interessante verificare se l'mRNA derivato dai vaccini fosse in grado di raggiungere il compartimento placentare nella nostra coorte e di correlarsi con le cellule fetali positive alla proteina spike nei tessuti placentari.

## 2. Materiali e metodi

### 2.1. Descrizione dei partecipanti allo studio

La popolazione oggetto dello studio era parte dello studio GeZeCO[45] e comprendeva donne che avevano partorito presso il Dipartimento di Ostetricia e Ginecologia dell'Ospedale Universitario di Würzburg tra novembre 2020 e ottobre 2022. Lo studio era conforme alla Dichiarazione di Helsinki ed è stato approvato dal comitato etico dell'Università di Würzburg (n. 70/20 Emendamento). Tutte le partecipanti hanno ricevuto informazioni verbali e scritte e hanno acconsentito a partecipare con un consenso informato scritto. In questo caso abbiamo utilizzato i seguenti criteri di inclusione: tessuto placentare sufficiente disponibile da donne con COVID-19 sintomatico documentato o che hanno ricevuto almeno una dose del vaccino COVID-19 con o senza successivo COVID-19.

Dei 106 casi analizzati, 14 non erano stati vaccinati contro il COVID-19, ma erano stati diagnosticati con tale malattia sulla base dei sintomi e del test RT-PCR sul genoma del SARS-CoV-2. Tutti gli altri hanno ricevuto almeno una dose di vaccino contro il COVID-19 (vedi [Table 1](#)) e successivamente hanno avuto una diagnosi sintomatica confermata dal test RT-PCR per SARS-CoV-2 (n = 42) o malattie respiratorie sintomatiche con test RT-PCR negativo (n = 20). Le restanti partecipanti vaccinate non hanno mostrato segni di infezione (n = 30) durante la gravidanza. Le donne in gravidanza senza alcuna vaccinazione contro il SARS-CoV-2 e senza diagnosi di COVID-19 o con campioni di placenta insufficienti sono state escluse da questa analisi.

Le donne incluse nello studio hanno partorito tra la 35<sup>a</sup> e la 42<sup>a</sup> settimana di gravidanza. In totale, sono state registrate 101 gravidanze singole e 5 gravidanze gemellari. Per quanto riguarda gli esiti neonatali e le analisi placentari, è stato preso in considerazione solo il primo bambino. Il peso medio alla nascita era di 3441,0 g (+513,8 g [SD]). I valori APGAR minimi/massimi erano 1/10 (media 8,89 + 1,29) dopo un minuto, 6/10 (media 9,66 + 0,77) dopo 5 minuti e 8/10 (media 9,85 + 0,45) dopo 10 minuti. Il valore del pH dell'arteria ombelicale era 7,26 (+0,06), l'eccesso di base (BE) era pari a -4,55 (+2,77) mmol/l. Il valore del pH della vena ombelicale era 7,35 (+0,06). ([Table 2](#))

## 2.2. Raccolta dei campioni e immunoistochimica

I campioni di placenta sono stati raccolti subito dopo il parto. Cubetti di 1 cm sono stati tagliati in condizioni sterili dalle parti centrali e periferiche della placenta, confezionati in microprovette sterili, congelati rapidamente in azoto liquido e conservati a -80 °C.

Poiché gli anticorpi contro la proteina spike (policlonale di coniglio, ProSci #9083) e la proteina nucleocapside (monoclonale di topo, Pros-Sci #35—720) del SARS-CoV-2, nonché le sonde per ibridazione in situ (vedi 2.3.) erano specificati per sezioni di paraffina, i campioni di tessuto sono stati trasferiti su paraffina. A tal fine, i tessuti congelati sono stati equilibrati a -20 °C durante la notte, scongelati per 30 minuti a 4 °C, successivamente fissati in formalina all'8% (tamponata in PBS/Dulbeccos) per 24 ore e infine inclusi in blocchi di paraffina tramite una procedura automatizzata di disidratazione e inclusione presso l'Istituto di Patologia dell'Università di Würzburg.

I blocchi di paraffina sono stati tagliati in sezioni da 2 µm, montati su vetrini (Superfrost, Langenbrink, Emmendingen, Germania) e asciugati per una notte a temperatura ambiente (TA). Le sezioni sono state decerate due volte con xilene e reidratate in una serie graduata di etanolo e acqua distillata (DW). Per la rimozione dell'antigene, i vetrini sono stati pretrattati in un tampone di citrato di sodio 10 mM (pH 6,0) per 3x5 minuti (forno a microonde; 750 W/s) e poi lavati accuratamente in DW. Endogeno

Tabella 1. Sostanze utilizzate per le iniezioni di vaccino **nella nostra coorte in relazione** alla comparsa di COVID-19 durante la gravidanza.

Tipo di vaccino (numero totale di iniezioni)		COVID-19 durante la gravidanza	
		No	Si
1 <sup>a</sup> iniezione (n = 92)	Comirnaty (n= 71)	42	29
	Spikevax (n= 11)	4	7
	Vaxzevria (n = 9)	4	5
	Janssen (n= 1)	0	1
2 <sup>a</sup> iniezione (n = 83)	Comirnaty (n = 74)	43	31
	Spikevax (n = 8)	3	5
	Vaxzevria (n = 1)	0	1
3 <sup>a</sup> iniezione (n = 49)	Comirnaty (n = 49)	24	25
4 <sup>a</sup> iniezione (n = 1)	Comirnaty (n = 1)	0	1

Tabella 2. Caratteristiche ostetriche e neonatali in relazione alla vaccinazione e/o al COVID-19.

Parametro	Solo COVID-19 (n =14)		Vaccinati, nessuna malattia (n= 30)		Vaccinati e COVID-19 (n = 42)		Vaccinati e malattie respiratorie (n = 20)		Valore P*
	Media	SD	Media	SD	Media	SD	Media	SD	
Settimana di gravidanza	39,8	1,8	39,7	1,4	40,1	1,6	39,7	1,5	0,60
Peso alla nascita (kg)	3,465	0,528	3,289	0,496	3,503	0,475	3,523	0,595	0,28
APGAR (1 min)	8,71	0,73	9,10	0,92	8,88	1,45	8,70	1,69	0,23
APGAR (5 min)	9,43	0,94	9,77	0,57	9,69	0,75	9,60	0,94	0,54
APGAR (10 min)	9,86	0,36	9,83	0,46	9,86	0,47	9,85	0,49	0,96
pH dell'arteria ombelicale	7,25	0,06	7,27	0,05	7,26	0,07	7,28	0,06	0,35
pH della vena ombelicale	7,33	0,07	7,35	0,05	7,34	0,06	7,37	0,05	0,313
Eccesso di base (mmol/l)	-5,12	3,14	-4,10	2,64	-5,22	2,42	-3,38	3,10	0,053

\* Valore p tramite test di Kruskal-Wallis.

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0344185.t002>

L'attività della perossidasi è stata bloccata con perossido di idrogeno al 3% in metanolo per 10 minuti a temperatura ambiente, quindi i vetrini sono stati lavati in DW e equilibrati a pH 7,2 con PBS/Dulbeccos. Il possibile legame non specifico degli anticorpi al tessuto è stato bloccato con reagente bloccante FC (innovex biosciences) per 20 minuti a temperatura ambiente prima dell'applicazione degli anticorpi specifici. Gli anticorpi primari per l'immunoistochimica sono stati riassunti nella [Tabella 3](#).

Le sezioni sono state incubate per una notte a 4 °C con i rispettivi anticorpi primari o anticorpi di controllo negativi non specifici (entrambi di DAKO) diluiti in "reagente diluente" (DAKO), lavate con PBS e incubate con il corrispondente anticorpo secondario (anti-topo/HRP o anti-coniglio/HRP, DAKO, pronto all'uso) per 30 minuti a temperatura ambiente. L'attività della perossidasi è stata sviluppata con il kit di substrato DAB (diaminobenzidina) plus (DAKO) per 5-10 minuti sotto controllo microscopico, ottenendo una colorazione marrone. Per la doppia immunoistochimica sullo strumento di colorazione dei vetrini Ventana Discovery XT (Roche Ventana), le sezioni spike-positive sono state lavate con il tampone di reazione Ventana, seguite da incubazione con l'anticorpo Anti-CD68 per 30 minuti a temperatura ambiente in atmosfera umidificata. Successivamente, i vetrini sono stati incubati per 30 minuti a temperatura ambiente con l'anticorpo anti-topo polimerico Zytochem Plus (AP) (ZUC077, Zytomed) e lavati con il tampone di reazione Ventana. L'AP-rosso (ZUC001, Zytomed) è stato sviluppato per 10 minuti secondo il protocollo del fornitore, quindi le sezioni sono state lavate accuratamente in acqua distillata. I tessuti sono stati controcolorati con ematossilina ed eosina (HE), fissati in alcool graduato fino allo xilene, inclusi in Vitroculd (Langenbrink) e analizzati al microscopio ottico (Othoplan, Leica, Germania).

I campioni di controllo positivi sono stati colorati in parallelo come descritto in dettaglio in [\[46\]](#). I tessuti placentari raccolti prima del 2018 sono stati utilizzati come campioni di controllo negativi. L'istologia e la colorazione sono state valutate da due osservatori indipendenti (UK e MM).

Tabella 3. Anticorpi **primari** utilizzati per l'immunoistochimica.

Antigene bersaglio	Fornitore	Clone /Nr.	Specie	Diluizione
SARS-CoV-2 Spike subunità 1	ProSci	9083	Coniglio	1:500
Nucleocapside SARS-CoV-2	ProSci	35-720	Topo	1:500
CD68 (marcatore dei monociti)	DAKO	PG-M1	Topo	1:100
Controllo negativo topo	DAKO	GA750	Topo	Pronto all'uso
Controllo negativo coniglio	DAKO	GA600	Coniglio	Pronto all'uso

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0344185.t003>

### 2.3. Test RNAscope

Il rilevamento *in situ* dell'mRNA derivato dal virus SARS-CoV-2 o dai vaccini a RNA su sezioni di tessuto paraffinato selezionate risultate positive all'esame immunohistochimico è stato effettuato con il test RNAscope seguendo le istruzioni del kit del produttore (ACD, Bio-Techne Ltd, Minneapolis, MN, USA). In questo caso, sono state utilizzate sonde specifiche per la sequenza dell'RNA spike del ceppo Wuhan del SARS-CoV-2 (sonda RNAscope V-nCoV2019-S Wuhan #848561-C1) o Pfizer/Biontech Comirnaty (RNA-scope Probe BNT162b2-C1 #1104241-C1) o per Spikevax (RNAscope Probe S-encoding-mRNA-1273-C1 #1104251-C1) sono state applicate su sezioni consecutive di tessuto placentare. Il rilevamento dell'RNA amplificato è stato eseguito con RNA-scope® 2.5 High Definition(HD) — RED Assay #322350s. I nuclei sono stati controcolorati con ematossilina e le immagini sono state acquisite con un microscopio ottico (Leica, Germania).

### 2.4. Analisi dei dati e statistiche

I valori sono presentati come numeri assoluti o percentuali, nonché come medie con deviazioni standard (SD). Per creare tabelle ed eseguire analisi statistiche è stato utilizzato il software IBM SPSS Statistics 28.0. Sono stati eseguiti il test U di Mann-Whitney, test di Kruskal-Wallis e test chi-quadrato di Pearson e i valori  $p < 0,05$  sono stati considerati statisticamente significativi. Per i grafici è stato utilizzato GraphPad Prism 9.5.1.

## 3. Risultati

### 3.1. Stato del vaccino COVID-19

Complessivamente, 92 delle 106 donne (87%) hanno ricevuto almeno una dose di vaccino contro il SARS-CoV-2. Di queste, una donna ha riferito di aver ricevuto quattro dosi di Comirnaty (2 prima della gravidanza, 2 nel secondo trimestre), 49 hanno ricevuto tre dosi (2 di base e un richiamo) con nove che hanno completato il richiamo prima della gravidanza, cinque nel primo trimestre, 30 nel secondo e cinque nel terzo trimestre. Delle 33 donne che hanno ricevuto due dosi, nove hanno ricevuto la seconda dose nel terzo trimestre, sette nel secondo e tre nel primo trimestre. Una donna non ha specificato la data della seconda dose e 13 hanno ricevuto entrambe le dosi prima della gravidanza. Delle nove che hanno ricevuto una sola dose, sei erano state vaccinate prima della gravidanza, due nel primo trimestre e una nel terzo trimestre. Le sostanze utilizzate per la vaccinazione sono riassunte nella [Tabella 1](#) (e nell'appendice [S1 Tabl e](#)).

### 3.2. Caratteristiche ostetriche **in relazione alla vaccinazione e/o allo stato COVID-19**

Delle 92 donne vaccinate, 42 (45,6%) hanno contratto il COVID-19 e sono risultate positive al SARS-CoV-2 tramite test RT-PCR, quattro (4,3%) hanno riportato sintomi tipici del COVID-19 senza risultare positive al test, 16 (17,4%) hanno riportato un comune raffreddore e 30 (32,6%) non hanno avuto malattie infettive sintomatiche durante la gravidanza. Non sono state riscontrate differenze in nessuno dei dati clinici ostetrici sopra descritti (confronta [Table 2](#)).

### 3.3. COVID-19 e **sintomi** della malattia **in** gravidanza

Delle 56 pazienti (42 vaccinate, 14 non vaccinate) che hanno contratto il COVID-19 durante la gravidanza, cinque (8,9%) sono state infettate nel primo trimestre, 22 (39,3%) nel secondo trimestre e 24 (42,8%) nel terzo trimestre. Tre pazienti (5,3%) non hanno fornito informazioni sulla fase gestazionale della loro malattia COVID-19. A due donne vaccinate contro il SARS-CoV-2 è stata diagnosticata due volte la COVID-19 sia nel secondo che nel terzo trimestre. A tutte le pazienti è stato chiesto di indicare i sintomi tipici della COVID-19 in un questionario; i risultati sono riassunti nelle [figure 1](#) e [2](#).

Con una sola eccezione, non sono state riscontrate differenze significative nella maggior parte dei sintomi e dei carichi di malattia riportati tra le donne vaccinate e quelle non vaccinate. Senza vaccinazioni, 8 donne su 14 (57%) e con vaccinazioni 10 donne su 42 (24%) hanno riportato disturbi del gusto e dell'olfatto ( $p = 0,012$ ). La maggior parte ( $n = 50$ ) ha avuto congestione nasale, seguita da mal di gola ( $n = 45$ ) e tosse ( $n = 44$ ). 26 donne hanno riportato difficoltà respiratorie. Febbre ( $n = 25$ ) e

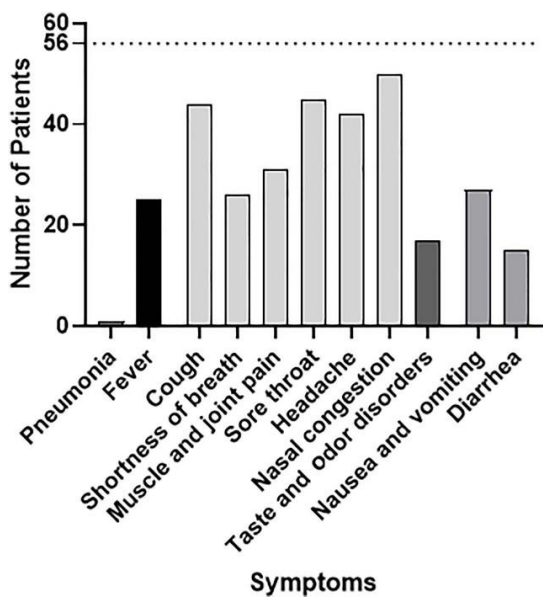


Fig. 1. Sintomi della malattia nelle donne affette da COVID-19 (n = 56; 14 non vaccinate, 42 vaccinate), prevalentemente sintomi comuni alle infezioni da virus respiratori.

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0344185.g001>

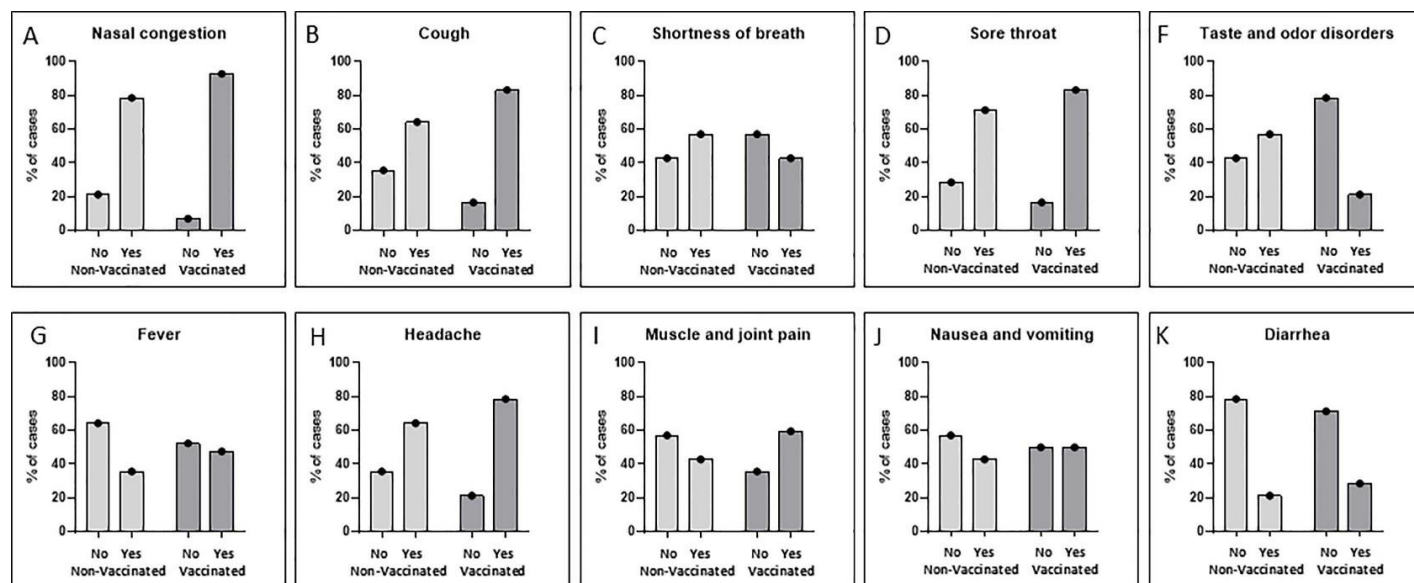


Fig. 2. Distribuzione relativa dei sintomi della malattia nelle donne affette da COVID-19 tra i diversi gruppi di donne non vaccinate (n = 14) e vaccinate (n = 42). Il test del chi quadrato ha evidenziato che solo i disturbi del gusto e dell'olfatto (F) differivano in modo significativo (p = 0,012), in quanto le donne non vaccinate hanno riportato questo sintomo con maggiore frequenza.

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0344185.g002>

Il mal di testa (n = 42) era simile tra i due gruppi, mentre i dolori muscolari e articolari hanno colpito relativamente più donne (n = 31) del gruppo vaccinato. Diverse donne hanno riportato problemi gastrointestinali con nausea e vomito (n = 27) e/o diarrea (n = 15).

Solo una donna ha avuto una malattia più grave con ricovero ospedaliero a causa di polmonite nella fase avanzata della gravidanza (non inclusa nel grafico). Ha riferito di aver ricevuto due vaccinazioni con BNT162b (Comirnaty) prima della gravidanza e una terza dose nel secondo trimestre.

### 3.4. Esito neonatale

Dei 106 neonati contattati (nel caso di gemelli, il primo nato), in totale otto presentavano malformazioni o malattie congenite. Tre di queste diagnosi non erano rilevanti per il neonato nel periodo post-parto, quindi non è stato disposto alcun ricovero nell'unità di terapia intensiva neonatale (UTIN). Cinque neonati sono stati sottoposti a trattamento in UTIN per malformazioni o malattie congenite e altri sei neonati sono stati ricoverati in UTIN a causa di problemi di adattamento respiratorio, farmaci per la salute mentale materna o prematurità. Secondo la documentazione medica, nessun neonato di questo studio è stato ricoverato in NICU a causa di un'infezione materna da COVID-19. Come mostrato in [Table 4.](#), non sono state riscontrate differenze significative nella diagnosi di malattie neonatali/malformazioni congenite e nel ricovero in NICU tra i neonati del gruppo COVID-19 e i tre sottogruppi di madri vaccinate.

### 3.5. Immunoistochimica

In totale, 31 placentate sono risultate positive alla proteina spike in almeno un tipo di cellula (confronta supplementare [Tre di S1 e](#)) esse provenivano da donne non vaccinate che avevano sofferto di sintomi e erano risultate positive al test per SARS-CoV-2 durante la gravidanza (2 volte nel secondo trimestre e 1 volta nel terzo trimestre). I tessuti placentari positivi alla proteina spike provenivano da donne vaccinate che non avevano segnalato infezioni (n = 11) o erano risultate positive al COVID-19 sintomatico (n = 12) o a una malattia respiratoria aspecifica (n = 5) durante la gravidanza.

In tre casi, parallelamente alla colorazione della proteina spike ([Fig 3F-H](#)), è stata rilevata un'ulteriore colorazione della proteina nucleocapside. ([Fig 3B-D](#)). Tutti e tre i campioni positivi alla proteina spike e alla proteina nucleocapside provenivano da donne che avevano contratto il COVID-19 dopo la vaccinazione nelle ultime settimane di gravidanza (età gestazionale: 36 e 37 settimane). In un caso, la proteina nucleocapside è stata trovata solo nell'STB e negli altri due campioni anche nelle cellule dello spazio intervilloso, assomigliando quindi ai leucociti della madre. Le cellule positive alla proteina spike sul lato fetale della placenta erano prevalentemente cellule di Hofbauer ([Fig 4A,B](#), 24 casi), come confermato dalla doppia colorazione con il marcatore specifico dei monociti CD86 ([Fig 5](#)) seguita da STB ([Fig 4E,F](#); + [Fig 5](#): 19 casi), lo strato trofoblastico ([Fig 4C,D](#); 11 casi) e l'endotelio dei vasi villosi ([Fig 4](#)); 9 casi) o combinazioni di queste cellule. Dal lato materno, le cellule immunitarie intervillose erano positive solo in due casi.

La distribuzione delle cellule positive alla proteina spike in correlazione allo stato vaccinale/COVID-19 è riassunta nella [Tabella S](#). Non sono state riscontrate differenze significative nei modelli di colorazione tra i sottogruppi.

È stata eseguita un'ulteriore colorazione mediante RNAscope su singoli campioni (n = 9) nei quali abbiamo ottenuto una colorazione positiva per la proteina spike. Di questi campioni, tre erano positivi anche alla proteina nucleocapside. Complessivamente, non abbiamo rilevato alcuna presenza di RNA derivato dal virus (negativo per la sonda V-nCOV2019-S Wuhan, che abbiamo quindi classificato come controllo negativo)

nei campioni testati, mentre due rilevamenti positivi di mRNA con la sonda RNA specifica per il vaccino hanno mostrato la presenza di

Tabella 4. Esito neonatale in correlazione allo stato COVID-19/vaccinale della madre.

		COVID-19 (n =14)	Vaccinata — nessuna malattia (n = 30)	Vaccinata + COVID-19 (n= 42)	Vaccinata + malattia respiratoria (chi-quadrato) (n= 20)	p
Malattie neonatali/malformazioni	No	13	28	38	19	0,928
	Yes	1	2	4	1	
Ricovero in terapia intensiva neonatale	No	12	26	38	19	0,761
	Yes	2	4	4	1	

NICU: unità di terapia intensiva neonatale

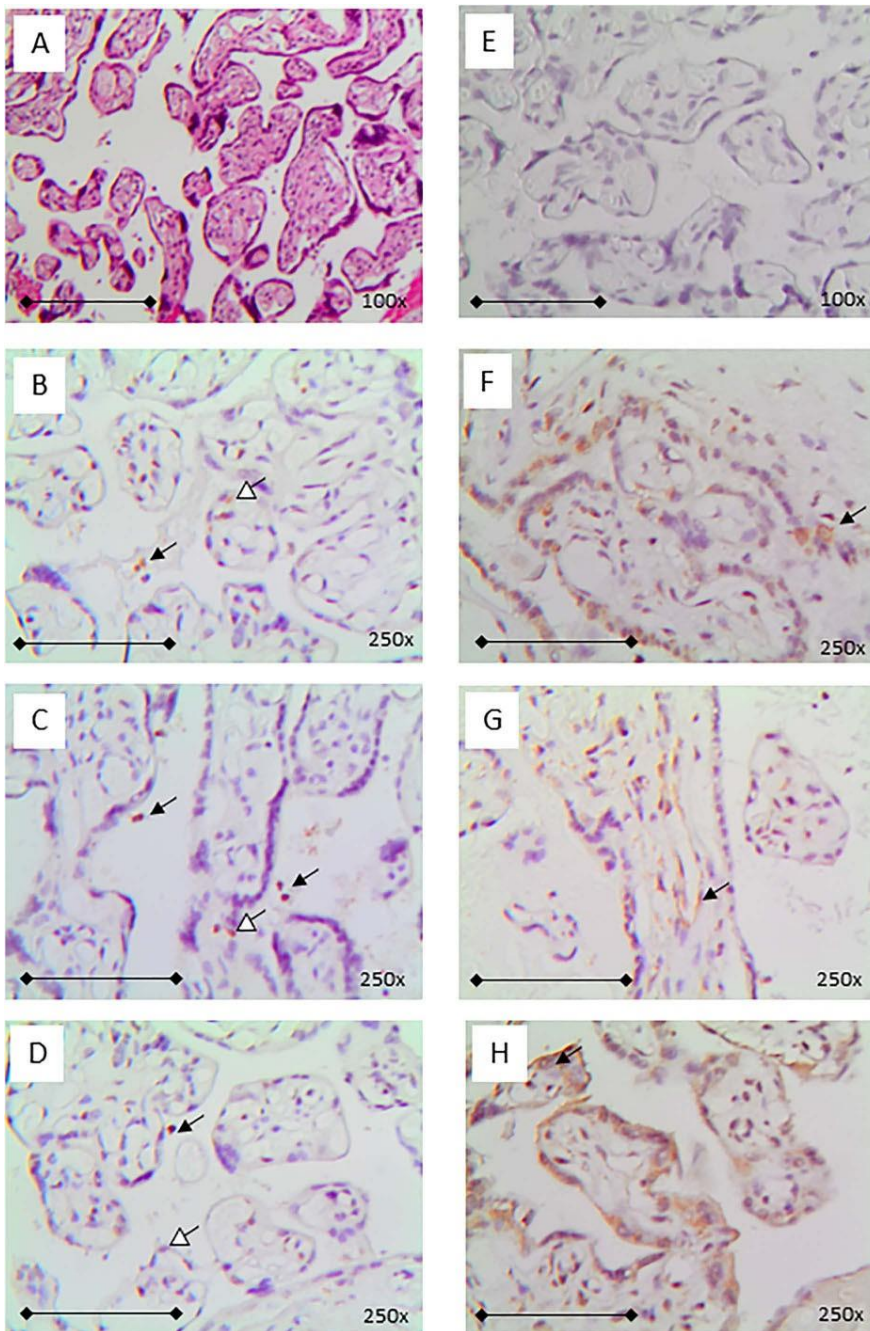


Fig. 3. Risultati tipici dell'immunoistochimica su campioni placentari. A: colorazione con ematossilina ed eosina (HE) ed E: in tutti i casi è stata eseguita un'immunoistochimica di controllo negativa. Figure rappresentative delle tre placente con colorazione positiva del nucleocapside (B-D) e dei corrispondenti risultati positivi alla proteina spike (F-H). In questi campioni, la positività alla proteina spike è stata osservata prevalentemente nelle cellule sinciziotrofoblastiche (STB), ma anche nelle cellule di Hofbauer (F, H; freccia) e nelle cellule endoteliali (G; freccia). A+ E: ingrandimento x100 (la barra rappresenta 1 mm); tutti gli altri: ingrandimento x250 (la barra rappresenta 0,5 mm); controcolorazione HE, DAB+ marrone indica il legame positivo dell'anticorpo. La freccia nera indica le cellule intervilluose colorate, la freccia bianca con la punta indica le cellule STB positive al nucleocapside.

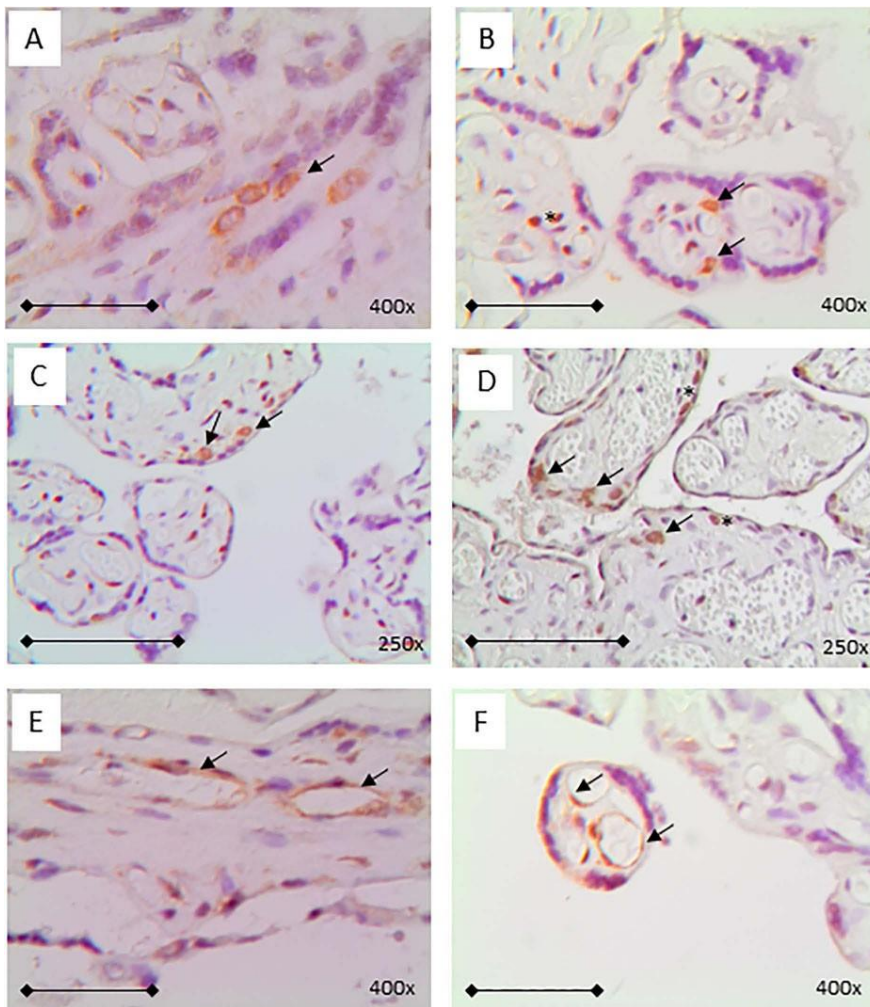


Fig. 4. Esempi tipici di rilevamento immunohistochimico delle cellule positive alla proteina spike nei principali tipi di cellule non STB. A+ B: cellule di Hofbauer risultate positive alla proteina spike, C+ D: strato trofoblastico ed E+F cellule endoteliali dei vasi villosi A, B, E, F: ingrandimento x400 (la barra rappresenta 0,25 mm); C, D: ingrandimento x250 (la barra rappresenta 0,5 mm). Controcolorazione HE.

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0344185.g004>

RNA derivato dal vaccino nelle cellule placentari. In una placenta, abbiamo analizzato le cellule superficiali deciduali positive per BNT162b2 (Fig

6A, B). La donna è stata vaccinata con Comirnaty due volte prima della gravidanza e la terza volta nel secondo trimestre. Ha contratto il COVID-19 alla 36<sup>a</sup> settimana di gravidanza. Nell'altra placenta abbiamo rilevato cellule endoteliali villose positive per S-encoding-mRNA-1273 (Fig 6C, D); questo tessuto proveniva da una donna che era stata vaccinata con due iniezioni di Spikevax prima della gravidanza (Fig 6C, D).

#### 4. Discussione

In Germania sono state adottate molte misure di controllo delle infezioni, compreso lo sviluppo di vaccini durante la pandemia di COVID-19, seguendo le linee guida europee [47]. Un nuovo tipo di vaccini genetici a mRNA contro il COVID-19, come BNT162B2 o Spikevax, ha ottenuto rapidamente l'approvazione per l'uso di emergenza alla fine del 2020 [48, 49] ed è stato somministrato alle donne in gravidanza in breve tempo. Ciò era in contrasto con la pratica ostetrica generale di prestare particolare attenzione nel trattamento delle

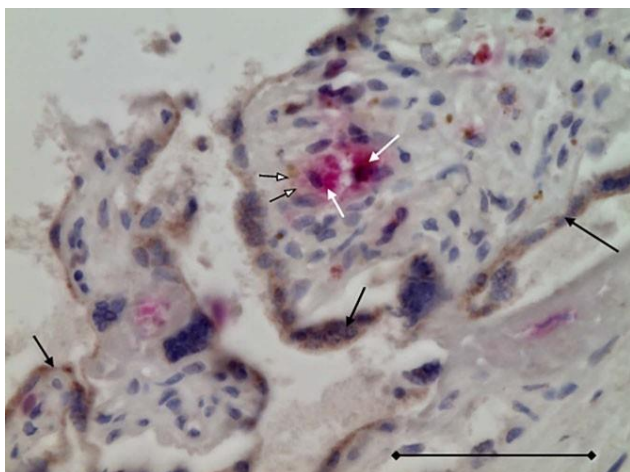


Fig. S. Doppia immunohistochemica con anticorpi anti-spike (DAB, marrone) e anti-CD68 (AP, rosso). La cellula di Hofbauer (freccia bianca), chiaramente colorata con l'anticorpo anti-CD68, ha mostrato anche una colorazione anti-spike positiva (freccia bianca), simile alle cellule sinciziotrofoblastiche (freccie nere). Le sezioni sono state controcolorate con HE; ingrandimento x400; barra di scala = 250 km.

<https://doi.org/10.1371/ijournal.prine.0344185.q005>

Tabella S. Tipo di cellule positive nei campioni placentari e numero di singoli tessuti con rilevamento positivo.

		COVID-19 (n = 14)	Vaccino — nessuna malattia (n= 30)	Vaccino + COVID-19 (n = 42)	Vaccino + malattia respiratoria (n= 20)	p (chi- quadrato)
Spike	Campioni positivi	3 (21%)	11 (37%)	12 (28%)	5 (25%)	
Cellule di Hofbauer	Negativo	12	21	33	16	0,659
	Positivo	2	9	9	4	
STB	Negativo	12	23	36	16	0,570
	Positivo	2	7	6	4	
CTB	Negativo	14	26	37	18	0,232
	Positivo	0	4	5	2	
Endotelio villosa	Negativo	14	25	39	19	0,232
	Positivo	0	5	3	1	
Nucleocapside	Campioni positivi	0	0	3 (7,1%)	0	
STB	Negativo	14	30	41	20	0,673
	Positivo	0	0	2	0	
Cellule intravillose	Negativo	14	30	40	20	0,376
	Positivo	0	0	2	0	

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0344195.t005>

donne in gravidanza e in allattamento per prevenire effetti avversi sul feto o sul neonato<sup>[50]</sup>. Poiché esistono ancora molte lacune nelle conoscenze sul COVID-19 e/o sulla vaccinazione contro il COVID-19 in gravidanza, in particolare per quanto riguarda gli effetti sulla placenta, abbiamo consultato il materiale di una raccolta di campioni già esistente (GeZeCO, registrazione della sperimentazione clinica DRKS00022506, cfr.[45,51]) per un'analisi retrospettiva.

Alla fine di giugno 2022, circa l'80,6% della popolazione tedesca aveva ricevuto almeno una dose di vaccino contro il COVID-19<sup>[52]</sup>. Sebbene esistesse una raccomandazione ufficiale per le donne in gravidanza<sup>[40]</sup>, il tasso di vaccinazione (circa il 60%) era significativamente più basso in questo gruppo rispetto alla popolazione tedesca generale. A causa dei criteri di inclusione, il nostro gruppo di studio era composto da donne vaccinate o infette o entrambe le cose. Delle 92 donne vaccinate nel nostro studio, il 90,2%

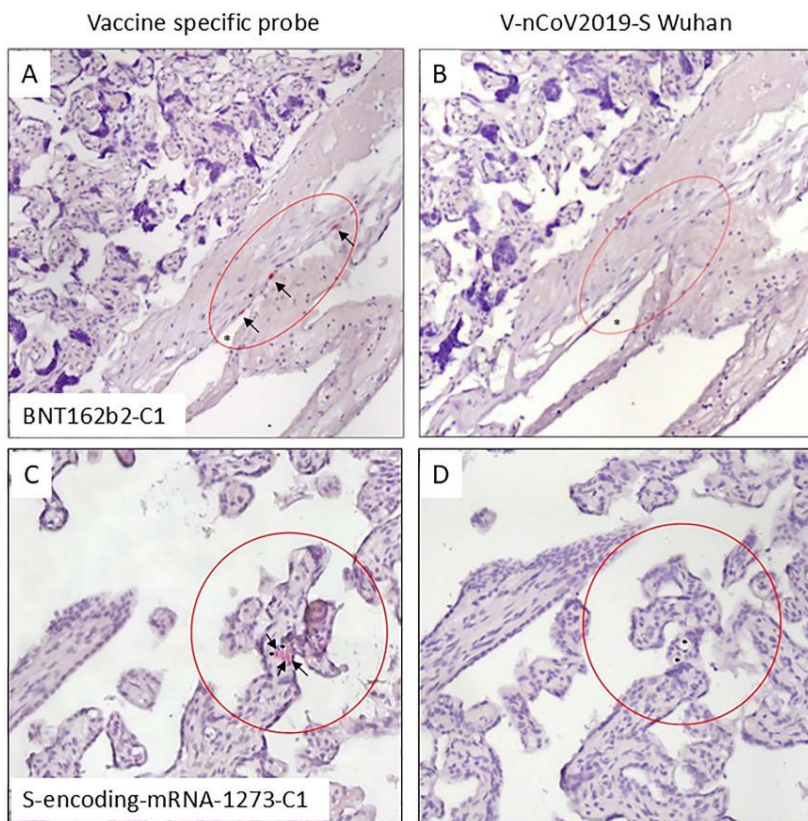


Fig. 6. Ibridazione in situ RNAscope con i sensori **BNT162b2 (A)**, **V-nCoV2019-S Wuhan (B e D)** e **S-encoding-mRNA-1273 (C)**. A, B: Campione di placenta di una donna vaccinata con Comirnaty prima e durante la gravidanza e con COVID-19 alla 36<sup>a</sup> settimana di gravidanza. C, D: Campione placentare di una donna vaccinata con Spikevax prima della gravidanza. Cerchi = area di interesse; frecce = cellule con colorazione positiva.

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0344185.g006>

ha ricevuto una seconda dose e il 54,3% una terza dose di vaccino contro il COVID-19. Una donna ha ricevuto 4 dosi. L'accettazione della seconda, terza e quarta dose è chiaramente inferiore rispetto alla popolazione generale[52] ed è stata probabilmente causata dal timore di effetti collaterali negativi e di danni al feto[40, 53]. Probabilmente a causa del numero piuttosto basso di casi e sicuramente a causa dei nostri criteri di inclusione (parto a termine senza complicazioni), non abbiamo notato differenze significative tra le donne vaccinate e quelle non vaccinate in relazione alle caratteristiche ostetriche di routine o all'esito neonatale alla nascita. Questo deve essere considerato alla luce dei risultati riassunti nelle meta-analisi, in cui sono stati segnalati meno rischi per l'esito della gravidanza (come il rischio di parto pretermine, neonati piccoli per l'età gestazionale a termine e natimortalità)[54] per le donne vaccinate, ma un rischio più elevato di taglio cesareo. [55]

Le donne incinte partecipanti al nostro studio hanno riportato sintomi tipici del COVID-19 quali febbre, tosse, mal di gola, mal di testa, rinorrea e dolori muscolari e articolari, che corrispondono ai risultati riassunti in una revisione[10] e non differiscono dai sintomi delle donne non incinte[3, 9, 56, 57]. Ci si aspettava che i sintomi del COVID-19 fossero più lievi nelle persone vaccinate grazie alla presunta protezione immunitaria. Tuttavia, ciò non è stato osservato nel nostro studio, presumibilmente a causa del decorso generalmente lieve della malattia e della mancanza di una valutazione quantitativa dei singoli sintomi nella nostra coorte. L'unica differenza significativa è stata una minore incidenza di disturbi del gusto e dell'olfatto, considerati sintomi tipici dell'infezione da SARS-CoV-2[8], nelle donne vaccinate. Tuttavia, i sintomi del COVID-19 dipendono anche dalla variante del virus presente nelle donne in gravidanza[58] e le partecipanti vaccinate sono state infettate prevalentemente da varianti più recenti rispetto alle non vaccinate.

Sorprendentemente, abbiamo identificato una percentuale relativamente alta (29%) di tessuti placentari (31 casi) positivi alla proteina spike nel compartimento fetale, con tre casi che mostravano un'ulteriore colorazione della proteina nucleocapside sul sito materno (intervilloso) della placenta. La maggior parte delle placente positive alla proteina spike proveniva da donne affette da COVID-19 durante la gravidanza, indipendentemente dal loro stato vaccinale. Ciò potrebbe essere causato dalla trasmissibilità o dall'assorbimento del virus o del vaccino e dalla conseguente produzione locale di spike all'interno della placenta. In alternativa, il risultato potrebbe essere causato dall'assorbimento della proteina spike solubile che si diffonde dalla circolazione materna al lato fetale ed entra nelle cellule fetali tramite fagocitosi. Tuttavia, poiché si tratta di uno studio descrittivo su tessuti fissati, non possiamo trarre conclusioni sui meccanismi fisiologici sottostanti o sul significato clinico di questo fenomeno.

Nei casi positivi alla proteina spike non è stato osservato alcun impatto negativo sulla placenta o sul feto. Ciò potrebbe portare a supporre che la placenta, in particolare le cellule STB e Hofbauer, sia stata in grado di intrappolare il virus/vaccino/proteina spike senza trasmetterlo al feto o reagire con una chiara risposta infiammatoria. Ciò corrisponde ai dati riassunti da Li e colleghi, che hanno mostrato solo un raro impatto sull'integrità placentare nelle donne in gravidanza affette da COVID-19[34]. Come visto in precedenza[26, 29, 59, 60], la proteina spike è stata trovata nella STB nel 61% delle placente positive. La STB è a diretto contatto con il sangue materno ed esprime il principale recettore per la proteina spike, l'ACE2, che ha dimostrato di mediare l'infezione della STB[59,61]. Inoltre, la STB esprime il secondo recettore importante per questa proteina spike SARS-CoV-2, Neuropilin-1. [62–64], quindi è molto probabile che tali cellule assorbano qualsiasi virus circolante o proteina spike (derivata dai vaccini e presente nel sangue delle persone vaccinate tramite esosomi[65]). Un altro possibile meccanismo potrebbe essere l'attraversamento delle nanoparticelle lipidiche che trasportano il modRNA, altamente stabili nel sangue[66] dal lato materno, con conseguente trasfezione efficace delle cellule placentari che poi producono la proteina spike in base alla sequenza codificata. Il recettore ACE2 è stato trovato anche nel CTB[59] che esprime anche Neuropilin-1[62]. Di conseguenza, in 11 casi, la proteina spike è stata trovata anche in quei tipi di cellule nei nostri campioni, tuttavia, solo nelle placente delle donne vaccinate, distribuita equamente nei tessuti delle donne con o senza malattie concomitanti.

Nel 77% dei tessuti positivi alla proteina spike, è stata osservata una chiara espressione della proteina spike nelle cellule di Hofbauer. Ciò corrisponde al rilevamento dell'RNA virale in quelle cellule in un modello di infezione placentare umana[67] e ad altri studi *in vivo*[68]. Le cellule di Hofbauer positive alla proteina spike sono state osservate prevalentemente nelle placente delle donne vaccinate e solo in due casi (6%) di donne non vaccinate infette da COVID-19. Pertanto, la mancata rilevazione di componenti SARS-CoV-2 nelle cellule di Hofbauer pubblicata per una placenta proveniente da un caso di infezione transplacentare di un neonato con una donna affetta da SARS-CoV-2 potrebbe corrispondere a questa rara espressione in quei casi di sola infezione[27]. La percentuale relativamente elevata di cellule di Hofbauer positive alla proteina spike nelle donne vaccinate potrebbe riflettere il fatto che tali cellule immunitarie raccolgono proteine estranee come le proteine spike nella loro funzione di cellule presentanti l'antigene (APC). Inoltre, nel caso dei vaccini modRNA, il bersaglio dichiarato delle nanoparticelle lipidiche che trasportano il modRNA erano le cellule dendritiche negli organi linfoidi[69,70], un tipo di APC, come le cellule di Hofbauer[71]. Di conseguenza, tutti i casi positivi tranne due sono stati iniettati almeno una volta con Comirnaty, un caso con Spikevax e solo uno con Janssen. Pertanto, le cellule immunitarie fetali potrebbero essere direttamente influenzate dalle nanoparticelle lipidiche circolanti derivanti dalla vaccinazione materna, che circolano nel sangue materno per almeno 28 giorni dopo la vaccinazione[72]. Tuttavia, a causa del numero limitato di campioni e del carattere puramente descrittivo della nostra indagine, possiamo solo speculare su questi possibili meccanismi fisiopatologici.

È stata ottenuta un'ulteriore colorazione positiva della proteina nucleocapside in tre tessuti provenienti da soggetti vaccinati e successivamente

Donne infette da COVID-19. Due hanno contratto la malattia 2-3 settimane prima del parto, rappresentando quindi un'infezione recente, mentre una l'ha contratta nove settimane prima del parto, mostrando una persistenza notevolmente lunga della proteina nucleocapside nella placenta. In uno studio svizzero è stata osservata la capacità del virus di replicarsi nella placenta[73]. Ciò potrebbe spiegare il lungo periodo di persistenza della proteina nucleocapside del virus osservato. Sembra che la replicazione virale nella placenta sia correlata a un esito negativo in termini di natimortalità[73]. Rispetto ad altri studi[74,75], abbiamo rilevato campioni di placenta positivi alla proteina nucleocapside solo nel 9,6% delle donne che hanno segnalato COVID-19. Ciò potrebbe essere dovuto al fatto che, con una sola eccezione, tra le pazienti del nostro studio abbiamo avuto solo casi lievi di COVID-19. Inoltre, ciò corrisponde a uno studio condotto a New York

che non ha osservato alcuna colorazione della proteina nucleocapside in 64 placenti di donne affette da COVID-19[76]. Poiché abbiamo rilevato la proteina nucleocapside solo nelle cellule materne e non in quelle fetali, potremmo ipotizzare che la proteina spike trovata sul lato fetale non derivi da un'infezione virale. È invece più probabile che sia il risultato dell'assorbimento della proteina spike subunità 1 che circola liberamente o della produzione locale di spike da parte delle cellule trasfettate dal vaccino. Le cellule immunitarie materne che esprimono la proteina nucleocapside molto probabilmente l'hanno acquisita attraverso l'assorbimento di cellule infette e successivamente lisate. Poiché la proteina nucleocapside è la proteina strutturale più abbondante dei coronavirus [77], l'assenza di subunità spike S1 rilevabile nelle cellule placentari materne potrebbe semplicemente riflettere il fatto che la quantità di proteina spike internalizzata era inferiore alla soglia di rilevabilità. Per indagare ulteriormente una potenziale fonte locale della proteina spike osservata, abbiamo analizzato i tre campioni positivi al nucleocapside e sei campioni aggiuntivi utilizzando la tecnica mRNAscope.

Un risultato positivo per la sonda dell'RNA virale avrebbe consentito di valutare un'infezione attiva della placenta, mentre un risultato positivo per le sonde specifiche del vaccino avrebbe consentito di discutere la trasmissione transplacentare dei vaccini genetici. In questo caso, tutti i campioni sono risultati negativi per l'mRNA del virus, come già osservato in precedenza da Santos e colleghi[78]. Tuttavia, in due campioni abbiamo riscontrato un'ibridazione specifica pronunciata delle sonde RNA specifiche del vaccino, indicante l'esistenza di tracce del vaccino: l'RNA che rappresenta BNT162b2 in un campione di una donna che era stata vaccinata con Comirnaty tre volte prima e durante la gravidanza e che aveva contratto il COVID-19 alla 36ª settimana di gravidanza è stato osservato nelle cellule della superficie deciduale, che rappresenta il confine tra il compartimento materno e quello fetale. Sorprendentemente, lo Spikevax che identifica S-

Il codificante mRNA-1273 era positivo nelle cellule endoteliali dei capillari villosi di una placenta proveniente da una donna che era stata vaccinata due volte con Spikevax prima della gravidanza. Queste osservazioni sono coerenti con il presente lavoro di Gonzalez e coautori, che hanno trovato tracce di mRNA in modelli di trapianto[41]. Tracce *in vivo* di Comirnaty e Spikevax spike sono state rilevate in precedenza in diverse cellule e tessuti[79]. In precedenza, l'mRNA poteva essere rilevato nella placenta umana utilizzando la RT-PCR[80]. Analogamente a uno studio precedente con due placenti analizzate[44], tracce di mRNA dei vaccini modRNA sono state osservate *in vivo* nella placenta in due dei nove campioni individuali positivi alla proteina spike senza conseguenze significative note per la salute della madre e del bambino. A differenza di Prah e colleghi, che hanno escluso tracce del vaccino in 20 placenti mediante Western blot e RT-PCR[81], abbiamo ottenuto alcuni campioni positivi; ipotizziamo che debbano coincidere diversi fattori affinché avvenga la trasmissione o l'assorbimento dell'mRNA nella placenta. A causa dell'approccio esplorativo con solo nove campioni, sebbene positivi alla proteina spike, l'interpretazione generalizzata dei nostri risultati RNAscope deve essere considerata con cautela.

A seguito di COVID-19 materno, è stata descritta anche l'insorgenza di placentite, che consiste in necrosi trofoblastica, deposito di fibrina perivillosa e intervillosite istiocitica cronica[82]. L'insorgenza di questa triade istopatologica è stata associata a un esito negativo della gravidanza[83, 84]. In vari studi, il tasso di placentite da SARS-CoV-2 variava fino a un massimo di un quinto o un quarto[83, 85]. Tuttavia, esiste anche letteratura pubblicata che descrive l'assenza di alterazioni istopatologiche specifiche (per una revisione di entrambi[86]). Di conseguenza, neanche noi abbiamo riscontrato questo fenomeno.

I limiti del nostro studio sono stati il numero relativamente esiguo di donne non vaccinate affette da COVID-19, dovuto alla bassa incidenza dell'infezione da SARS-CoV-2 all'inizio della pandemia nella nostra regione. Inoltre, la popolazione dello studio era composta solo da donne ricoverate in ospedale per partorire senza complicazioni, poiché la maggior parte delle donne con un parto prematuro o complicato previsto non ha accettato di partecipare alla sperimentazione. Le donne con aborti spontanei non sono state incluse.

## 5. Conclusioni

Nel nostro studio, la proteina spike del SARS-CoV-2 è stata rilevata nelle cellule placentari di Hofbauer e trofoblastiche, nonché nell'endotelio capillare villosa dopo l'infezione e/o la vaccinazione, indicando un possibile effetto transplacentare o assorbimento o entrambi. Inoltre, abbiamo trovato residui dell'RNA del vaccino tramite la tecnica RNAscope, ma nessun RNA virale in due campioni individuali di proteina spike. Non è stata osservata alcuna correlazione tra il rilevamento della proteina spike o del modRNA nelle placenti e l'esito medico della madre e del bambino a causa dei nostri criteri di inclusione e della piccola coorte. Pertanto, vorremmo incoraggiare a riprodurre questa indagine su un collettivo più ampio.

## Informazioni di supporto

Tabella S1. Dati medici relativi al COVID-19, alla vaccinazione e all'immunochimica per 31 campioni di placenta con risultati positivi alla proteina spike.  
(XLSX)

Tabella S2. Tabella con i dati di riga secondo i principi FAIR. (XLSX)

## Ringraziamenti

Ringraziamo le nostre ostetriche per il loro supporto nel reclutamento dei partecipanti e del materiale giorno e notte nelle sale parto, Michaela Kapp per la sua eccellente assistenza tecnica e Angela Mayr-Isenberg per la sua attenta revisione.

## Contributi degli autori

Concettualizzazione: Catharina Bartmann, Ulrike Kämmerer.

Curatela dei dati: Michael Schwab, Monika Rehn.

Analisi formale: Catharina Bartmann, Ulrike Kämmerer.

Metodologia: Catharina Bartmann, Vanessa Schmidt, Michael Mörz, Ulrike Kämmerer. Risorse: Achim Wöckel.

Software: Achim Wöckel.

Supervisione: Vanessa Schmidt, Michael Mörz. Convalida:

Vanessa Schmidt, Michael Mörz.

Redazione — bozza originale: Catharina Bartmann, Ulrike Kämmerer.

Redazione — revisione e editing: Catharina Bartmann, Vanessa Schmidt, Michael Mörz, Michael Schwab, Monika Rehn, Bettina Blau-Schneider, Achim Wöckel, Ulrike Kämmerer.

## Riferimenti

1. OMS. Dichiarazione di pandemia 2020. <https://www.who.int/director-general/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-covid-19----11-marzo-2020>. Accesso effettuato il 1° ottobre 2023.
2. Chan JF-W, Kok K-H, Zhu Z, Chu H, To KK-W, Yuan S, et al. Caratterizzazione genomica del nuovo coronavirus patogeno per l'uomo isolato nel 2019 da un paziente con polmonite atipica dopo una visita a Wuhan. *Emerg Microbes Infect.* 2020;9(1):221–36. <https://doi.org/10.1000/22221751.2020.1719.902> PMID: [31987001](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31987001/)
3. Czubak J, Stolarczyk K, Orzeł A, Frączek M, Zatoński T. Confronto delle differenze cliniche tra COVID-19, SARS, influenza e raffreddore comune: una revisione sistematica della letteratura. *Adv Clin Exp Med.* 2021;30(1):109–14. <https://doi.org/10.17219/acem/129573> PMID: [33529514](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33529514/)
4. Kumar B, Scheffler P. Manifestazioni a carico di orecchie, naso e gola del COVID-19 nei bambini. *Pediatr Ann.* 2021;50(7):e277–81. <https://doi.org/10.3928/19382359.20210613-01> PMID: [34264800](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34264800/)
5. Afrin LB, Weinstock LB, Molderings GJ. L'iperinfiammazione da Covid-19 e la malattia post-Covid-19 potrebbero avere origine nella sindrome da attivazione mastocitaria. *Int J Infect Dis.* 2020;100:327–32. [PMID: 32920235](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32920235/)
6. Conti P, Caraffa A, Tetè G, Gallenga CE, Ross R, Kritas SK, et al. I mastociti attivati dal SARS-CoV-2 rilasciano istamina che aumenta i livelli di IL-1 causando una tempesta di citochine e una reazione infiammatoria nel COVID-19. *J Biol Regul Homeost Agents.* 2020;34(5):1629–32. [PMID: 32945158](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32945158/)
7. Weinstock LB, Brook JB, Walters AS, Goris A, Afrin LB, Molderings GJ. I sintomi dell'attivazione dei mastociti sono prevalenti nel Long-COVID. *Int J Infect Dis.* 2021;112:217–26. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2021.09.043> PMID: [34563706](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34563706/)
8. Gómez-Iglesias P, Porta-Etessam J, Montalvo T, Valls-Carbó A, Gajate V, Matias-Guiu JA, et al. Uno studio osservazionale online su pazienti con alterazioni dell'olfatto e del gusto secondarie all'infezione da SARS-CoV-2. *Front Public Health.* 2020;8:243. <https://doi.org/10.3389/fpubh.2020.00243> PMID: [32574308](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32574308/)

9. Khalil A, Kalafat E, Benlioglu C, O'Brien P, Morris E, Draycott T, et al. Infezione da SARS-CoV-2 in gravidanza: una revisione sistematica e una meta-analisi delle caratteristiche cliniche e degli esiti della gravidanza. *EClinicalMedicine*. 2020;25:100446. <https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2020.100446> PMID: [32838230](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32838230/)
10. Mirbeyk M, Saghadzadeh A, Rezaei N. Una revisione sistematica delle donne in gravidanza con COVID-19 e dei loro neonati. *Arch Gynecol Obstet*. 2021;304(1):5–38. <https://doi.org/10.1007/s00404-021-06049-z> PMID: [33797605](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33797605/)
11. Allo G, Sitarik AR, Redding A, Coleman CM, Cassidy-Bushrow AE, Gaba A, et al. Esposizione materna al COVID-19 e caratteristiche placentari. *PLoS One*. 2024;19(5):e0302682. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0302682> PMID: [38781150](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38781150/)
12. Ntounis T, Prokopakis I, Koutras A, Fasoulakis Z, Pittokopitou S, Valsamaki A. Gravidanza e COVID-19. *J Clin Med*. 2022;11(22).
13. Badr DA, Mattern J, Carlin A, Cordier A-G, Maillart E, El Hachem L, et al. I risultati clinici sono peggiori per le donne incinte alla ventesima settimana di gestazione infette dal coronavirus 2019? Uno studio multicentrico caso-controllo con propensity score matching. *Am J Obstet Gynecol*. 2020;223(5):764–8. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2020.07.045> PMID: [32730899](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32730899/)
14. Jamieson DJ, Rasmussen SA. Aggiornamento su COVID-19 e gravidanza. *Am J Obstet Gynecol*. 2022;226(2):177–86. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2022.02.010> PMID: [34534497](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34534497/)
15. Zambrano LD, Ellington S, Strid P, Galang RR, Oduyebo T, Tong VT, et al. Aggiornamento: Caratteristiche delle donne in età riproduttiva sintomatiche con infezione da SARS-CoV-2 confermata in laboratorio in base allo stato di gravidanza - Stati Uniti, 22 gennaio-3 ottobre 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2020;69(44):1641–7. <https://doi.org/10.1186/s12884-020-2111-1> PMID: [33151921](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33151921/)
16. Hasbini YG, Sokol RJ, Green PM, Tarca AL, Goyert G, Ouweini HME, et al. Il COVID-19 è associato alla comparsa precoce della preeclampsia: risultati di un'ampia collaborazione regionale. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2024;37(1):2345852. <https://doi.org/10.1080/14767058.2024.2345852> PMID: [38797682](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38797682/)
17. Villar J, Ariff S, Gunier RB, Thiruvengadam R, Rauch S, Kholin A, et al. Morbilità e mortalità materna e neonatale tra le donne in gravidanza con e senza infezione da COVID-19: lo studio multinazionale di coorte INTERCOVID. *JAMA Pediatr*. 2021;175(8):817–26. <https://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2021.1060> PMID: [33885740](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33885740/)
18. Solimando AG, Marziliano D, Ribatti D. SARS-CoV-2 e cellule endoteliali: alterazioni vascolari, crescita microvascolare intussusettiva e nuove finestre terapeutiche. *Biomedicine*. 2022;10(9).
19. Burton GJ, Fowden AL. La placenta: un organo multiforme e transitorio. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*. 2015;370(1663):20140066. <https://doi.org/10.1098/rstb.2014.0066> PMID: [25602070](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25602070/)
20. Reyes L, Golos TG, Hofbauer Gells: Their Role in Healthy and Complicated Pregnancy. *Front Immunol*. 2018;9:2628. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.02628> PMID: [30498493](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30498493/)
21. Zhang L, Dong L, Ming L, Wei M, Li J, Hu R, et al. Infezione da coronavirus 2 della sindrome respiratoria acuta grave (SARS-CoV-2) durante la tarda gravidanza: un rapporto su 18 pazienti di Wuhan, Cina. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2020;20(1):394. <https://doi.org/10.1186/s12884-020-03026-3> PMID: [32641013](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32641013/)
22. Zhang L, Jiang Y, Wei M, Cheng BH, Zhou XC, Li J, et al. Analisi degli esiti della gravidanza in donne incinte con COVID-19 nella provincia di Hubei. *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi*. 2020;55(3):166–71. <https://doi.org/10.3760/cma.l.cn112141-20200218-00111> PMID: [32145714](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32145714/)
23. Zhu H, Wang L, Fang C, Peng S, Zhang L, Chang G, et al. Analisi clinica di 10 neonati nati da madri affette da polmonite da 2019-nCoV. *Transl Pediatr*. 2020;9(1):51–60. <https://doi.org/10.21037/tp.2020.02.06> PMID: [32154135](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32154135/)
24. Lu-Culligan A, Chavan AR, Vijayakumar P, Irshaid L, Courchaine EM, Milano KM. L'infezione da SARS-CoV-2 in gravidanza è associata a una forte risposta infiammatoria a livello dell'interfaccia materno-fetale. *medRxiv*. 2021.
25. Takada K, Shimodai-Yamada S, Suzuki M, Trinh QD, Takano C, Kawakami K, et al. Restrizione della replicazione del SARS-CoV-2 nella placenta umana. *Placenta*. 2022;127:73–6. <https://doi.org/10.1016/j.placenta.2022.07.010> PMID: [35973367](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35973367/)
26. Dong L, Pei S, Ren Q, Fu S, Yu L, Chen H, et al. Valutazione della trasmissione verticale del SARS-CoV-2 in utero: nove donne incinte e i loro neonati nati. *Placenta*. 2021;111:91–6. <https://doi.org/10.1016/j.placenta.2021.06.007> PMID: [34217121](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34217121/)
27. Morotti D, Cadamuro M, Rigoli E, Sonzogno A, Gianatti A, Parolin C, et al. Analisi patologica molecolare del SARS-CoV-2 nelle cellule sinciziotrofoblastiche e di Hofbauer nella placenta di una donna incinta e di un feto con COVID-19. *Pathogens*. 2021;10(4).
28. Patané L, Morotti D, Giunta MR, Sigismondi C, Piccoli MG, Frigerio L, et al. Trasmissione verticale della malattia da coronavirus 2019: RNA del coronavirus 2 della sindrome respiratoria acuta grave sul lato fetale della placenta in gravidanze con madri positive alla malattia da coronavirus 2019 e neonati alla nascita. *Am J Obstet Gynecol MFM*. 2020;2(3):100145. <https://doi.org/10.1016/j.ajogmf.2020.100145> PMID: [32427221](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32427221/)
29. Taglauer E, Benarroch Y, Rop K, Barnett E, Sabharwal V, Yarrington C, et al. Localizzazione consistente della glicoproteina spike SARS-CoV-2 e ACE2 rispetto alla predominanza TMPRSS2 nei villi placentari di 15 coppie madre-feto positive al COVID-19. *Placenta*. 2020;100:69–74. <https://doi.org/10.1016/j.placenta.2020.08.015> PMID: [32862058](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32862058/)
30. Vivanti AJ, Vauloup-Fellous C, Prevot S, Zupan V, Suffee C, Do Cao J, et al. Trasmissione transplacentare dell'infezione da SARS-CoV-2. *Nat Commun*. 2020;11(1):3572. <https://doi.org/10.1038/s41467-020-17436-6> PMID: [32665677](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32665677/)
31. Türeci Ö, Şahin U. La corsa al vaccino contro il SARS-CoV-2. *EMBO Mol Med*. 2021;13(11):e15145. <https://doi.org/10.15252/emmm.202115145> PMID: [34533276](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34533276/)
32. Agenzia EM. COVID-19: gli ultimi dati sulla sicurezza rassicurano sull'uso dei vaccini a mRNA durante la gravidanza. <https://www.ema.europa.eu/en/news/covid-19-latest-safety-data-provide-reassurance-about-use-mrna-vaccines-during-pregnancy>. 2022.

33. Istituto RK. Bollettino epidemiologico 38/21. 2021. [Bull/Archiv/2021/Ausgaben/38\\_21.pdf?blob=publicationFile](#)
34. Li A, Schwartz DA, Vo A, VanAbel R, Coler C, Li E, et al. Impatto dell'infezione da SARS-CoV-2 durante la gravidanza sulla placenta e sul feto. *Semin Perinatol.* 2024;48(4):151919. <https://doi.org/10.1016/j.sempen.2024.151919> PMID: [38897829](#)
35. Atyeo CG, Shook LL, Brigida S, De Guzman RM, Demidkin S, Muir C, et al. Risposta immunitaria materna e trasferimento di anticorpi placentari dopo la vaccinazione contro il COVID-19 nei diversi trimestri e piattaforme. *Nat Commun.* 2022;13(1):3571. <https://doi.org/10.1038/s41467-022-31169-8> PMID: [35764643](#)
36. Nir O, Schwartz A, Toussia-Cohen S, Leibovitch L, Strauss T, Asraf K, et al. Trasferimento materno-neonatale di anticorpi immunoglobulina G SARS-CoV-2 tra donne partorienti trattate con vaccino a RNA messaggero BNT162b2 durante la gravidanza. *Am J Obstet Gynecol MFM.* 2022;4(1):100492. <https://doi.org/10.1016/j.ajogmf.2021.100492> PMID: [34547533](#)
37. RKI. *Epidemiol bull. Epidemiol Bull.* 2021.
38. Carbone L, Trinchillo MG, Di Girolamo R, Raffone A, Saccone G, Iorio GG, et al. Vaccino COVID-19 ed esiti della gravidanza: una revisione sistematica e una meta-analisi. *Int J Gynaecol Obstet.* 2022;159(3):651–61. [https://doi.org/10.1016/j.ijgo.2022.03.011](#) PMID: [35810414](#)
39. BGM. Strategia nazionale di vaccinazione contro il COVID-19 2022. [https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3\\_Downloads/C/Coronavi-rus/Impfstoff/National\\_COVID-19\\_Vaccination\\_Strategy\\_June\\_2021.pdf](https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/C/Coronavi-rus/Impfstoff/National_COVID-19_Vaccination_Strategy_June_2021.pdf)
40. Hagenbeck C, Zöllkau J, Helbig M, Fehm T, Schaal NK. Vaccinazione contro il COVID-19 durante la gravidanza e l'allattamento: atteggiamenti e adesione prima e dopo le raccomandazioni ufficiali in Germania. *Vaccines (Basilea).* 2023;11(3):627. <https://doi.org/10.3390/vaccines11030627> PMID: [36992211](#)
41. Gonzalez VJ, Li L, Buarpong S, Prah M, Robinson JF, Gaw SL. Assorbimento minimo di mRNA e risposta infiammatoria all'esposizione al vaccino a mRNA contro il COVID-19 in espianti di placenta umana. *iscience.* 2023;26(9):107549.
42. Zhong C, Cohen K, Lin X, Schiller E, Sharma S, Hanna N. Biodistribuzione dell'mRNA del vaccino COVID-19: rischi di esposizione materna e fetale. *Am J Reprod Immunol.* 2024;92(4):e13934.
43. Chen J-C, Hsu M-H, Kuo R-L, Wang L-T, Kuo M-L, Tseng L-Y, et al. L'mRNA-1273 è permeabile alla placenta e immunogenico nel feto. *Mol Ther Nucleic Acids.* 2025;36(1):102489. <https://doi.org/10.1016/j.mtna.2024.102489> PMID: [40104112](#)
44. Lin X, Botros B, Hanna M, Gurzenda E, De Mejia CM, Chavez M, et al. Trasmissione transplacentare dell'RNA messaggero del vaccino COVID-19: prove dalle analisi del sangue placentare, materno e cordonale dopo la vaccinazione. *Am J Obstet Gynecol.* 2024;230(6):e113–6. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2024.01.022> PMID: [38307473](#)
45. Hübner T, Wolfgang T, Theis A-C, Steber M, Wiedenmann L, Wöckel A, et al. L'impatto della pandemia di COVID-19 sullo stress e altri fattori psicologici nelle donne incinte che hanno partorito durante la prima ondata della pandemia. *Reprod Health.* 2022;19(1):189. <https://doi.org/10.1186/s12978-022-01493-9> PMID: [36064560](#)
46. Mörz M. Caso clinico: encefalite necrotizzante multifocale e miocardite dopo vaccinazione con mRNA BNT162b2 contro il COVID-19. *Vaccines (Basilea).* 2022;10(10).
47. Becker K, Gurzawska-Comis K, Brunello G, Klinge B. Sintesi delle linee guida europee sul controllo e la prevenzione delle infezioni durante la pandemia di COVID-19. *Clin Oral Implants Res.* 2021;32 Suppl 21(Suppl 21):353–81. <https://doi.org/10.1111/heir.13784> PMID: [34196047](#)
48. Kalinke U, Barouch DH, Rizzi R, Lagkadinou E, Türeci Ö, Pather S. Sviluppo clinico e approvazione dei vaccini contro il COVID-19. *Expert Rev Vaccines.* 2022;21(5):609–19.
49. Fortner A, Schumacher D. Primi vaccini contro il COVID-19 ad aver ricevuto l'autorizzazione all'uso di emergenza dalla FDA statunitense e dall'EMA. *Discoveries (Craiova).* 2021;9(1):e122. <https://doi.org/10.15190/d.2021.1> PMID: [33969180](#)
50. Leißle A, Dötzer J, Ruhnau A, Aschentrup L, Fischer F, Wrona KJ. Assistenza alla gravidanza durante la pandemia di COVID-19 in Germania: una prospettiva di salute pubblica. *Int J Environ Res Public Health.* 2023;20(3):2721. <https://doi.org/10.3390/ijerph20032721> PMID: [36768087](#)
51. Bartmann C, Kimmel T, Davidova P, Kalok M, Essel C, Ben Ahmed F, et al. L'impatto della prima fase della pandemia di COVID-19 sulla salute mentale delle madri durante la gravidanza e il post-parto. *PLoS One.* 2024;19(9):e0310902. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0310902> PMID: [39302940](#)
52. Statista. Numero di vaccinazioni contro il coronavirus (COVID-19) in Germania dal dicembre 2020. <https://www.statista.com/statistics/1195560/coronavi-rus-covid-19-vaccinations-number-germ-any/>. Consultato il 1° ottobre 2023.
53. Kiefer MK, Mehl R, Costantine MM, Johnson A, Cohen J, Summerfield TL, et al. Caratteristiche e percezioni associate alla riluttanza alla vaccinazione contro il COVID-19 tra le donne in gravidanza e nel periodo post-parto: uno studio trasversale. *BJOG.* 2022;129(8):1342–51. <https://doi.org/10.1111/1471-0528.17110> PMID: [35104382](#)
54. Raffetti E, Bolton T, Nolan J, Zuccolo L, Denholm R, Smith G, et al. Diagnosi di COVID-19, vaccinazione durante la gravidanza ed esiti avversi della gravidanza in 865.654 donne in Inghilterra e Galles: uno studio di coorte basato sulla popolazione. *Lancet Reg Health Eur.* 2024;45:101037. <https://doi.org/10.1016/j.lanepa.2024.101037> PMID: [39262452](#)
55. Marchand G, Masoud AT, Grover S, King A, Brazil G, Ulibarri H, et al. Esiti materni e neonatali della vaccinazione contro il COVID-19 durante la gravidanza, una revisione sistematica e una meta-analisi. *NPJ Vaccines.* 2023;8(1):103. <https://doi.org/10.1038/s41541-023-00698-8> PMID: [37454153](#)
56. Góes LGB, Zerbinati RM, Tateno AF, de Souza AV, Ebach F, Corman VM, et al. Epidemiologia tipica delle infezioni da virus respiratori in una baraccopoli brasiliana. *J Med Virol.* 2020;92(8):1316–21. <https://doi.org/10.1002/jmv.25636> PMID: [31769524](#)

57. Jafari M, Pormohammad A, Sheikh Neshin SA, Ghorbani S, Bose D, Alimohammadi S, et al. Caratteristiche cliniche ed esiti delle donne in gravidanza con COVID-19 e confronto con pazienti di controllo: una revisione sistematica e una meta-analisi. *Rev Med Virol.* 2021;31(5):1—16. <https://doi.org/10.1002/rmv.2208> PMID: [33387448](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33387448/)
58. Günther J, Ziert Y, Andresen K, Pecks U, von Versen-Höynck F, CRONOS Network. Variabilità nella presentazione dei sintomi del COVID-19 durante la gravidanza e suo impatto sugli esiti materni e infantili durante la pandemia. *Int J Infect Dis.* 2024;146:107157. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2024.107157> PMID: [38971556](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38971556/)
59. Hecht JL, Quade B, Deshpande V, Mino-Kenudson M, Ting DT, Desai N, et al. Il SARS-CoV-2 può infettare la placenta e non è associato a una specifica istopatologia placentare: una serie di 19 placentate provenienti da madri positive al COVID-19. *Mod Pathol.* 2020;33(11):2092—103. <https://doi.org/10.1038/s41379-020-0639-4> PMID: [32741970](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32741970/)
60. Hanna N, Lin X, Thomas K, Vintzileos A, Chavez M, Palaia T, et al. Sottovalutazione dell'infezione da SARS-CoV-2 nei campioni placentari. *Am J Obstet Gynecol.* 2021;225(5):572—575.e1. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2021.07.010> PMID: [34297970](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34297970/)
61. Chen J, Neil JA, Tan JP, Rudraraju R, Mohenska M, Sun YBY, et al. Un modello placentare di infezione da SARS-CoV-2 rivela una suscettibilità dipendente dall'ACE2 e una compromissione della differenziazione nei sinciotrofoblasti. *Nat Cell Biol.* 2023;25(8):1223—34. <https://doi.org/10.1038/s41556-023-01182-0> PMID: [37443288](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37443288/)
62. Naidoo N, Moodley J, Khaliq OP, Naicker T. Neuropilin-1 nella patogenesi della preeclampsia, dell'HIV-1 e dell'infezione da SARS-CoV-2: una revisione. *Virus Res.* 2022;319:198880. <https://doi.org/10.1016/j.virusres.2022.198880> PMID: [35905790](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35905790/)
63. Arad A, Nammouz S, Nov Y, Ohel G, Bejar J, Vadasz Z. L'espressione della neuropilina-1 nelle placentate umane provenienti da gravidanze normali e preeclampatiche. *Int J Gynecol Pathol.* 2017;36(1):42—9. <https://doi.org/10.1097/PGP.0000000000000328> PMID: [26937865](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26937865/)
64. Cantuti-Castelvetri L, Ojha R, Pedro LD, Djannatian M, Franz J, Kuivanen S, et al. La neuropilina-1 facilita l'ingresso delle cellule SARS-CoV-2 e l'infettività. *Science.* 2020;370(6518):856—60. PMID: [33082293](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33082293/)
65. Bansal S, Perincheri S, Fleming T, Poulson C, Tiffany B, Bremner RM, et al. All'avanguardia: gli esosomi circolanti con proteina spike COVID sono indotti dalla vaccinazione con BNT162b2 (Pfizer-BioNTech) prima dello sviluppo di anticorpi: un nuovo meccanismo per l'attivazione immunitaria da parte dei vaccini a mRNA. *J Immunol.* 2021;207(10):2405—10. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.2100637> PMID: [34654691](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34654691/)
66. Fertig TE, Chitoui L, Marta DS, Ionescu VS, Cismasiu VB, Radu E. L'mRNA del vaccino può essere rilevato nel sangue 15 giorni dopo la vaccinazione. *Bio-medicines.* 2022;10(7).
67. Fahmi A, Brugger M, Démoulin T, Zumkehr B, Oliveira Esteves BI, Bracher L, et al. Il SARS-CoV-2 può infettare e propagarsi negli espianti di placenta umana. *Cell Rep Med.* 2021;2(12):100456. <https://doi.org/10.1016/j.crm.2021.100456> PMID: [34751258](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34751258/)
68. Facchetti F, Bugatti M, Drera E, Tripodo C, Sartori E, Cancila V, et al. Trasmissione verticale del SARS-CoV2 con effetti avversi sul neonato rivelata attraverso analisi immunoistochimiche, al microscopio elettronico e molecolari integrate della placenta. *EBioMedicine.* 2020;59:102951. <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2020.102951> PMID: [32818801](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32818801/)
69. Pardi N, Hogan MJ, Naradikian MS, Parkhouse K, Cain DW, Jones L, et al. I vaccini a mRNA modificati con nucleosidi inducono potenti risposte delle cellule T helper follicolari e delle cellule B del centro germinativo. *J Exp Med.* 2018;215(6):1571—88. <https://doi.org/10.1084/jem.20171450> PMID: [29739835](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29739835/)
70. Sahin U, Muik A, Derhovanessian E, Vogler I, Kranz LM, Vormehr M, et al. Il vaccino COVID-19 BNT162b1 induce risposte anticorpali umane e delle cellule T TH1. *Nature.* 2020;586(7830):594—9. <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2814-7> PMID: [32998157](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32998157/)
71. Thomas JR, Appios A, Zhao X, Dutkiewicz R, Donde M, Lee CYC. Caratterizzazione fenotipica e funzionale dei macrofagi placentari umani del primo trimestre, cellule di Hofbauer. *J Exp Med.* 2021;218(1).
72. Kent SJ, Li S, Amarasena TH, Reynaldi A, Lee WS, Leeming MG, et al. Distribuzione nel sangue del vaccino a mRNA con nanoparticelle lipidiche SARS-CoV-2 negli esseri umani. *medRxiv.* 2024. <https://doi.org/2024.07.25.24311039>
73. Radan A-P, Renz P, Raio L, Villiger A-S, Haesler V, Trippel M, et al. Il SARS-CoV-2 si replica nella placenta dopo l'infezione materna durante la gravidanza. *Front Med (Losanna).* 2024;11:1439181. <https://doi.org/10.3389/fmed.2024.1439181> PMID: [39296009](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39296009/)
74. Schwartz DA, Baldewijns M, Benachi A, Bugatti M, Bulfamante G, Cheng K, et al. Cellule di Hofbauer e COVID-19 in gravidanza. *Arch Pathol Lab Med.* 2021;145(11):1328—40.
75. Rakheja D, Treat K, Timmons CF, Carrillo D, Miller SE, Stroberg E, et al. Immunohistochemistry SARS-CoV-2 nella placenta. *Int J Surg Pathol.* 2022;30(4):393—6. <https://doi.org/10.1177/10668969211067754> PMID: [34939436](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34939436/)
76. Levitan D, London V, McLaren RA, Mann JD, Cheng K, Silver M, et al. Valutazione istologica e immunoistochimica di 65 placentate provenienti da donne con infezione da coronavirus 2 della sindrome respiratoria acuta grave (SARS-CoV-2) confermata mediante reazione a catena della polimerasi. *Arch Pathol Lab Med.* 2021;145(6):648—56. <https://doi.org/10.5858/arpa.2020-0793-SA> PMID: [33596304](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33596304/)
77. Long Z, Wei C, Dong X, Li X, Yang H, Deng H, et al. Quantificazione simultanea della proteina spike e della proteina nucleocapside nel vaccino COVID-19 inattivato mediante cromatografia liquida-spettrometria di massa tandem. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci.* 2021;1181:122884. <https://doi.org/10.1016/j.jchromb.2021.122884> PMID: [34411991](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34411991/)
78. Santos A, Sauer M, Neil AJ, Solomon IH, Hornick JL, Roberts DJ, et al. Assenza di espressione della glicoproteina spike SARS-CoV-2 nelle placentate di individui dopo vaccinazione con mRNA SARS-CoV-2. *Mod Pathol.* 2022;35(9):1175—80. PMID: [35361888](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35361888/)
79. du Preez HN, Lin J, Maguire GEM, Aldous C, Kruger HG. Eventi avversi del vaccino COVID-19: valutazione della fisiopatologia con particolare attenzione al metabolismo dello zolfo e all'endotelopatia. *Eur J Clin Invest.* 2024;54(10):e14296.

80. Mordechay LBG, Gabbay-Benziv R, Weinberger H, Morgenstern MF. Rilevazione del vaccino Pfizer BioNTech Messenger RNA COVID-19 nel sangue umano, nella placenta e nello sperma. *Ann Case Rep.* 2025;10:102428.
81. Prael M, Golan Y, Cassidy AG, Matsui Y, Li L, Alvarenga B, et al. Valutazione del trasferimento transplacentare di prodotti vaccinali a mRNA e anticorpi funzionali durante la gravidanza e l'infanzia. *Nat Commun.* 2022;13(1):4422. <https://doi.org/10.1038/s41467-021-2646-5> PMID: [35908075](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35908075/)
82. Watkins JC, Torous VF, Roberts DJ. Definizione della placentite da coronavirus 2 della sindrome respiratoria acuta grave (SARS-CoV-2). *Arch Pathol Lab Med.* 2021;145(11):1341–9. <https://doi.org/10.5858/arpa.2021-0246-SA> PMID: [34338723](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34338723/)
83. Fredriksson L, Tidholm Qvist E, Sirotkina M, Pettersson K, Papadogiannakis N. Patologia placentare in un ampio gruppo (svedese) di madri infette da SARS-CoV-2. *Placenta.* 2024;145:100–6. <https://doi.org/10.1016/j.placenta.2023.12.010> PMID: [38118226](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38118226/)
84. Schwartz DA, Mulkey SB, Roberts DJ. SARS-CoV-2 placentite, natimortalità e vaccinazione materna contro il COVID-19: correlazioni clinico-patologiche. *Am J Obstet Gynecol.* 2023;228(3):261–9. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2022.10.001> PMID: [36243041](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36243041/)
85. Joshi B, Chandi A, Srinivasan R, Saini SS, Prasad GRV, Puri GD, et al. La patologia placentare nelle madri infette da Coronavirus disease 2019 e il suo impatto sull'esito della gravidanza. *Placenta.* 2022;127:1–7. <https://doi.org/10.1016/j.placenta.2022.07.009> PMID: [35917629](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35917629/)
86. Leal CRV, Maciel RAM, Corrêa Júnior MD. Infezione da SARS-CoV-2 e patologia placentare. *Rev Bras Ginecol Obstet.* 2021;43(6):474–9. <https://doi.org/10.1055/s-0041-1730291> PMID: [34077991](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34077991/)