



UNIVERSITÀ POLITECNICA DELLE MARCHE
DIPARTIMENTO SCIENZE DELLA VITA E DELL'AMBIENTE

Corso di Laurea Triennale in
Scienze Biologiche

Impatto di un singolo trapianto di microbiota fecale in donne adulte con anoressia nervosa: studio pilota esplorativo di fattibilità

Impact of a single fecal microbiome transplantation in adult women with anorexia nervosa: an open-label feasibility pilot trial

Tesi di Laurea di:
Andrea Bommarito

Docente Referente
Chiar.mo Prof.ssa
Sonia Silvestri

Sessione estiva

Anno Accademico 2025/2026

Introduzione all'anoressia nervosa

- ✧ L'anoressia nervosa (AN) è un disturbo psichiatrico grave
- ✧ La prognosi è sfavorevole
- ✧ Le terapie disponibili sono limitate e i trial clinici sono difficili da condurre
- ✧ L'eziologia è multifattoriale, con componenti genetiche e ambientali.
- ✧ La presenza di alterazioni endocrine ha portato alcuni autori a proporre una nuova visione dell'AN come disturbo **metabo-psichiatrico**.

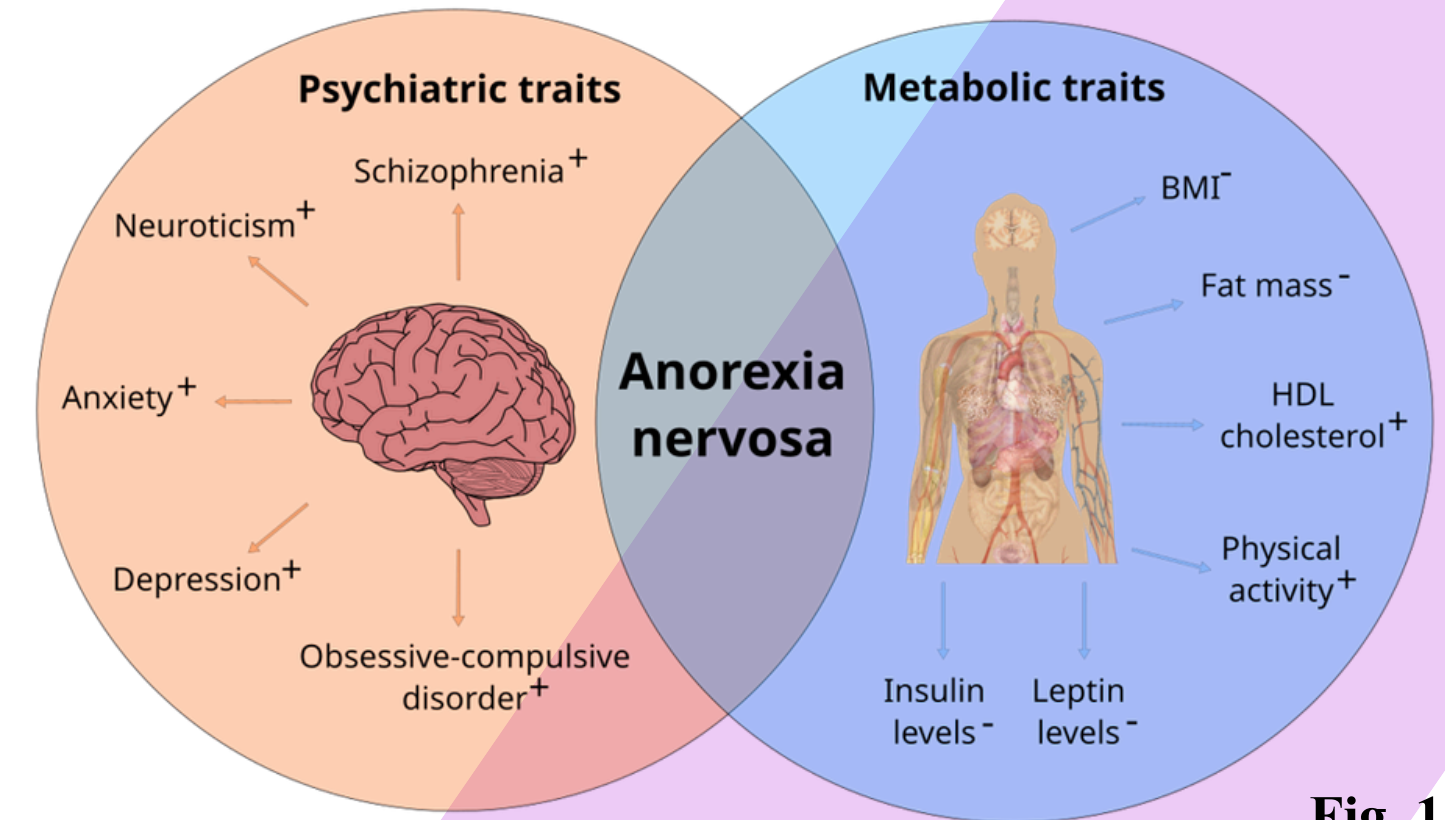


Fig. 1

BODY MASS INDEX (kg/m²)

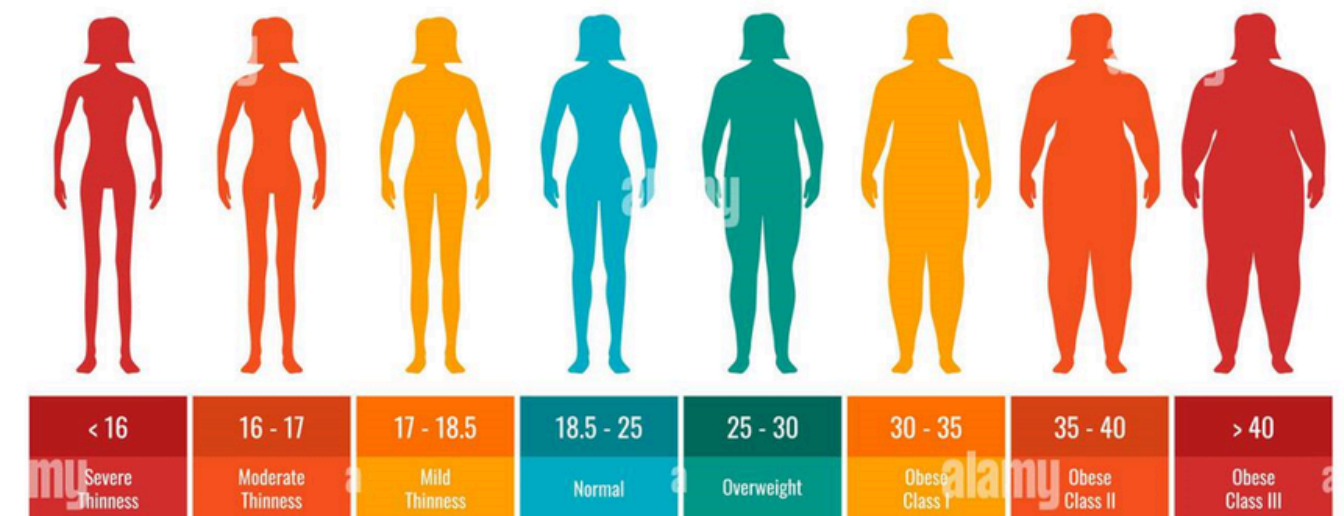


Fig. 2



Fig. 1. Diagramma delle correlazioni metabo-psichiatriche dell'anoressia nervosa.
Fonte: Nsophiay (2020).



Fig. 2. Grafico dell'Indice di Massa Corporea (IMC) o (BMI).
Fonte: Azatvaleev (s.d.).

Microbiota intestinale e asse intestino-cervello

- ✧ **Microbiota intestinale (GM).** Costituito da complesse comunità microbiche che svolge ruoli chiavi nel metabolismo dell'ospite come:
 - l'omeostasi,
 - influenzando l'immunità,
 - le funzioni gastro intestinali,
 - il metabolismo,
 - l'appetito e le emozioni via l'**asse intestino-cervello**.
- ✧ **Disbiosi nell'AN.** Gli individui con AN hanno un GM disbiotico che causa
 - minore diversità microbica,
 - ridotti livelli fecali di serotonina, GABA, dopamina, butirrato e acetato rispetto ai controlli sani (HC).
- ✧ **Batteri ridotti.**
 - *Roseburia inulinivorans* e
 - *Faecalibacterium prausnitzii*.
- ✧ **Batteri aumentati.**
 - *Methanobrevibacter smithii*.

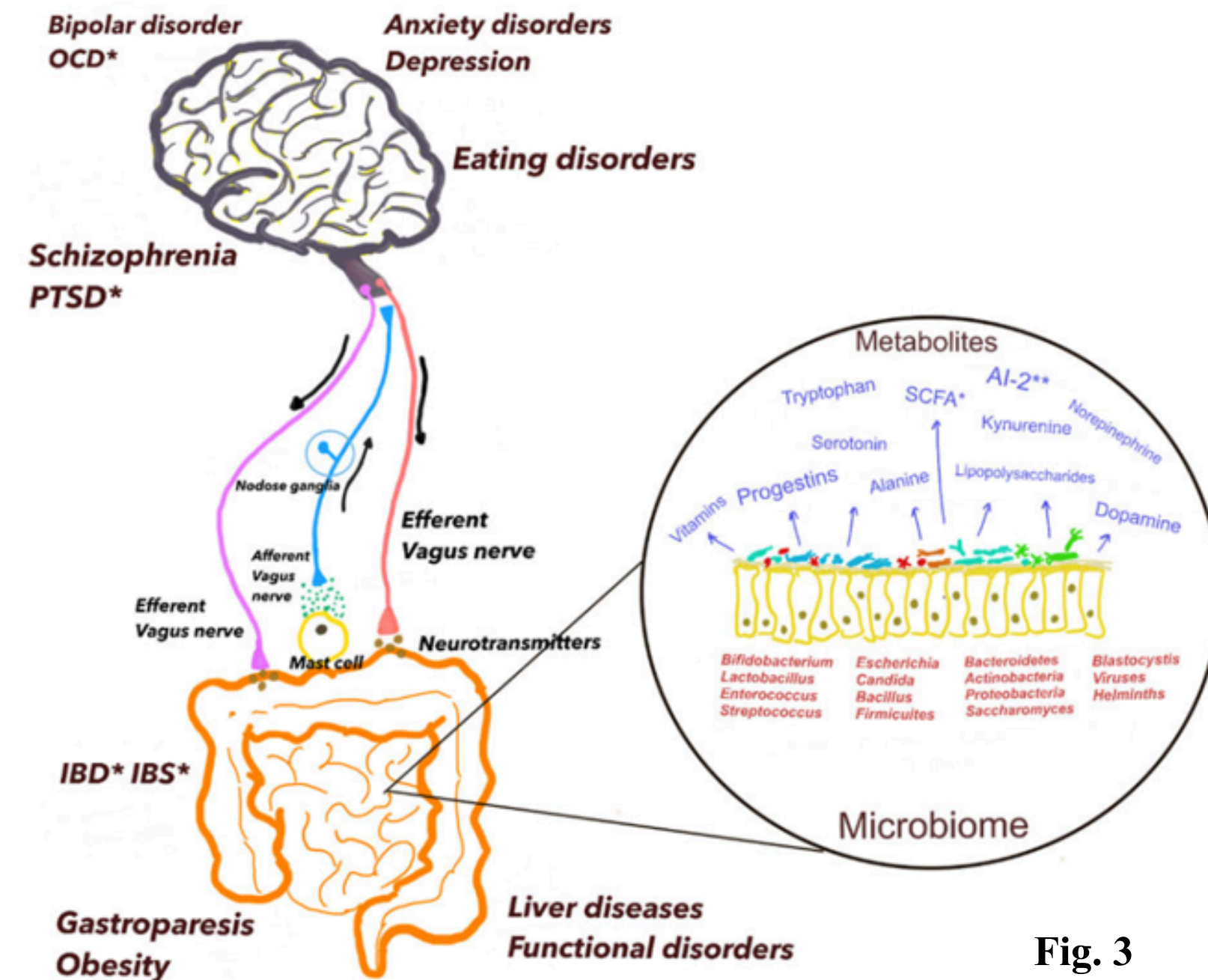


Fig. 3

Fig. 3. Rappresentazione dell'asse intestino-cervello.
Fonte: Verma, A., Inslicht, S. S., & Bhargava, A. (2024).

Obiettivo e disegno dello studio sul trapianto di microbiota fecale

✧ Obiettivo.

Valutare:

- fattibilità di un singolo trapianto di microbiota fecale (FMT) senza pre-trattamento antibiotico.

Analizzare:

- il microbiota intestinale prima e una settimana dopo il trapianto, valutando il riavvicinamento al donatore del GM.

✧ Disegno dello studio.

Article

<https://doi.org/10.1038/s41467-026-68455-8>

Impact of a single fecal microbiome transplantation in adult women with anorexia nervosa: an open-label feasibility pilot trial

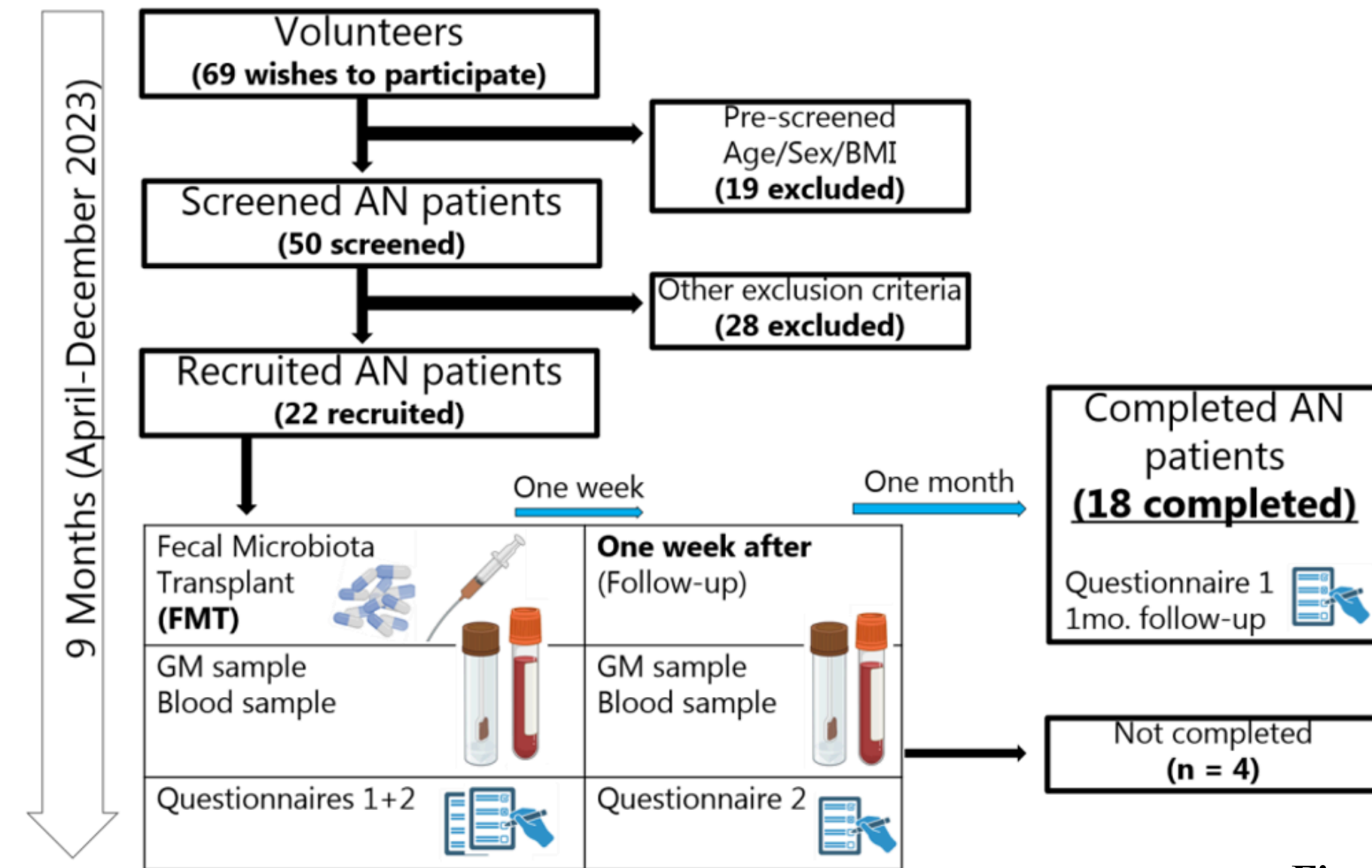


Fig. 4. Disegno dello studio sul trapianto di microbiota fecale.

Fig. 4

Somministrazione e sicurezza

- ✖ **Due donatori.**
- ✖ **Due vie di somministrazione** del FMT: capsule orali (50g) o via rettale (150ml).
- ✖ Per la via di somministrazione: **19 hanno scelto la capsula orale e 3 la via rettale.**
- ✖ Non sono stati riportati effetti avversi al FMT.
- ✖ Una partecipante è stata ricoverata per depressione grave post-FMT.



Fig. 5. Fasi principali della terapia con trapianto di microbiota fecale (FMT).
Fonte: Condino & Novi (2023).

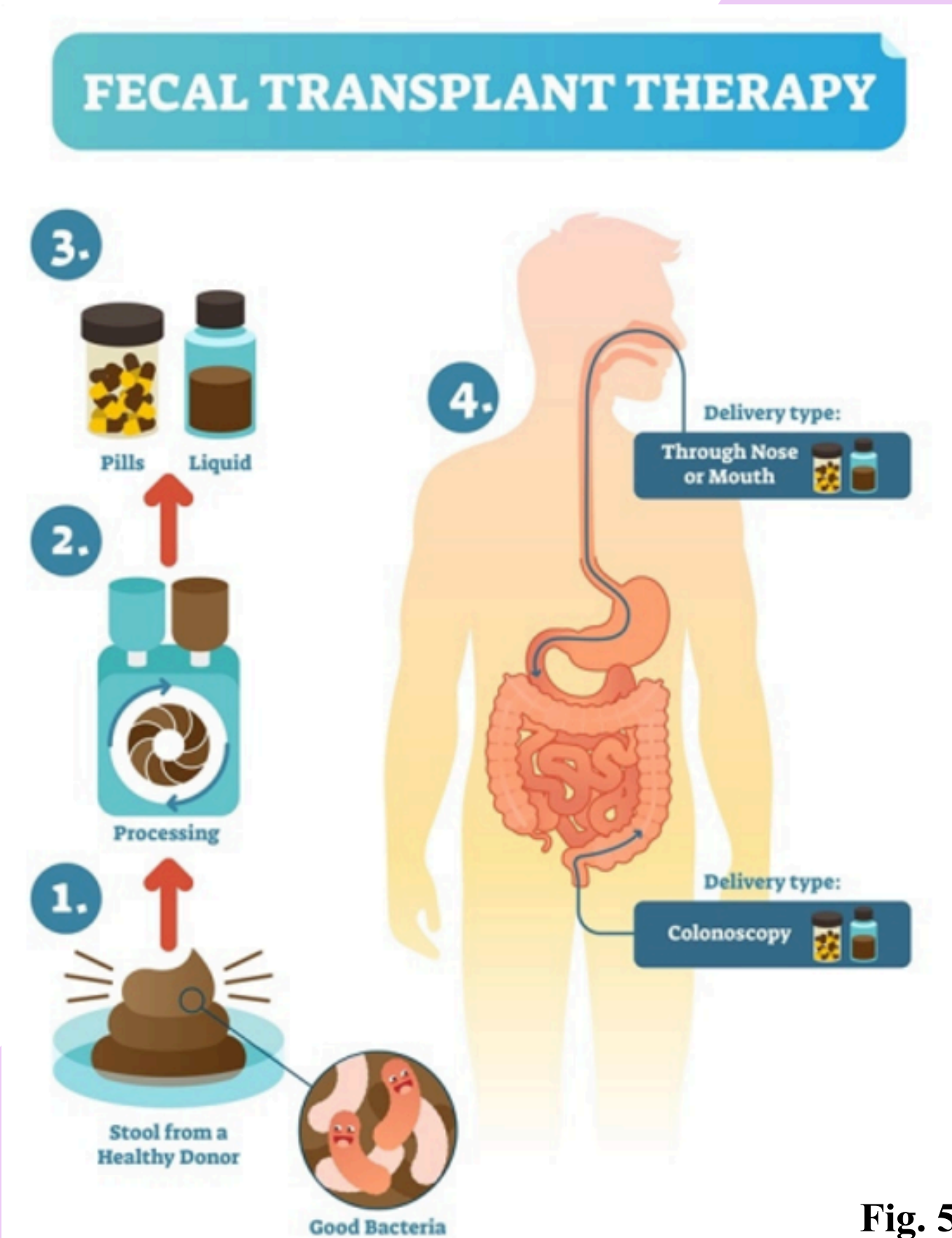


Fig. 5

Analisi e cambiamenti del microbiota

- ✧ Per valutare l'efficacia del FMT, i ricercatori hanno utilizzato **un'analisi di ridondanza basata sulla distanza (dbRDA)**, (Fig. 6A).
- ✧ Per classificare i partecipanti, hanno calcolato la dissimilarità di **Bray-Curtis** (Fig. 6B).
- ✧ I partecipanti con una riduzione della distanza di almeno 1,5 deviazioni standard sono stati divisi in:
 - nove "più vicini al donatore"
 - nove "non più vicini al donatore".

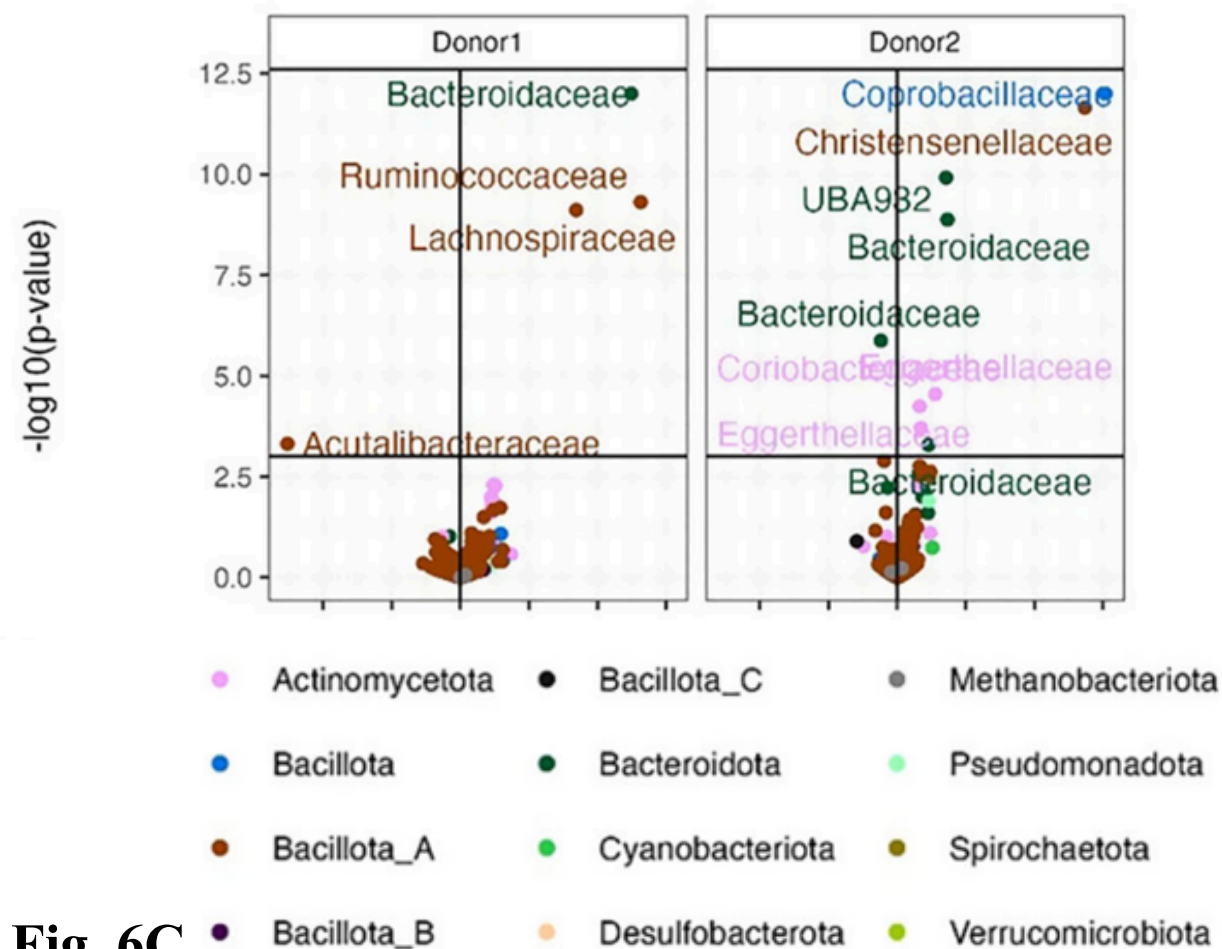


Fig. 6C

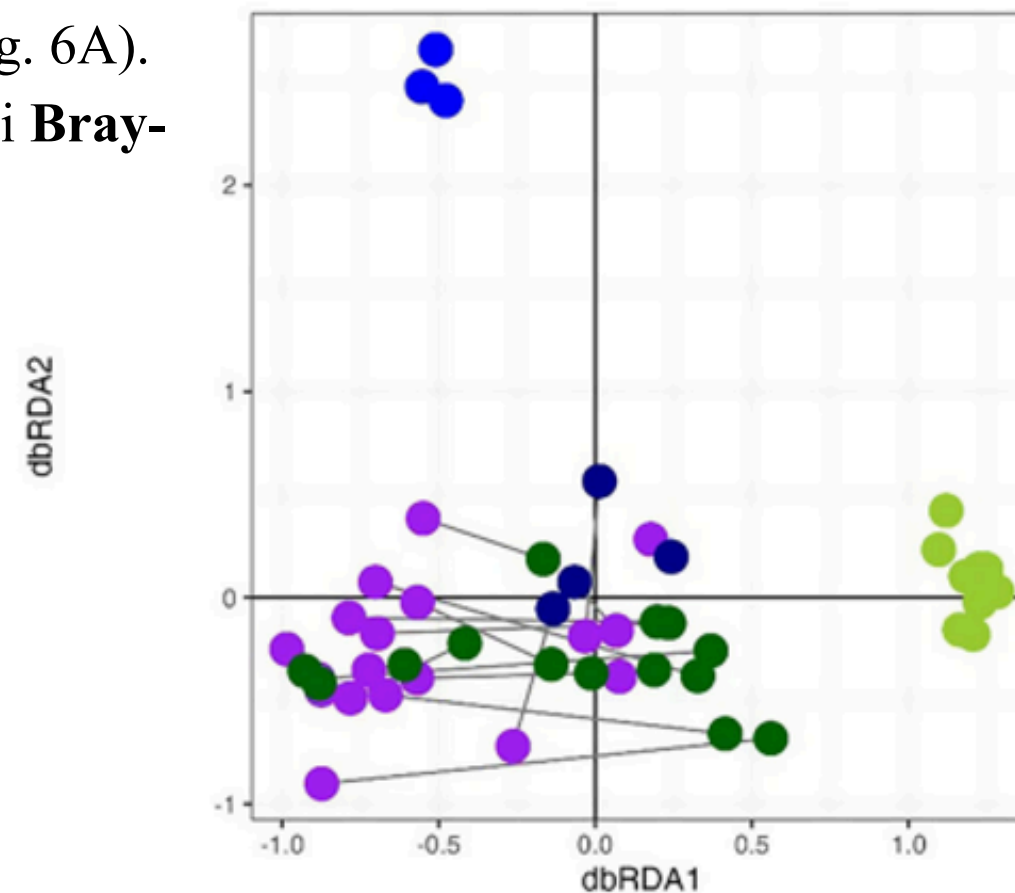


Fig. 6A

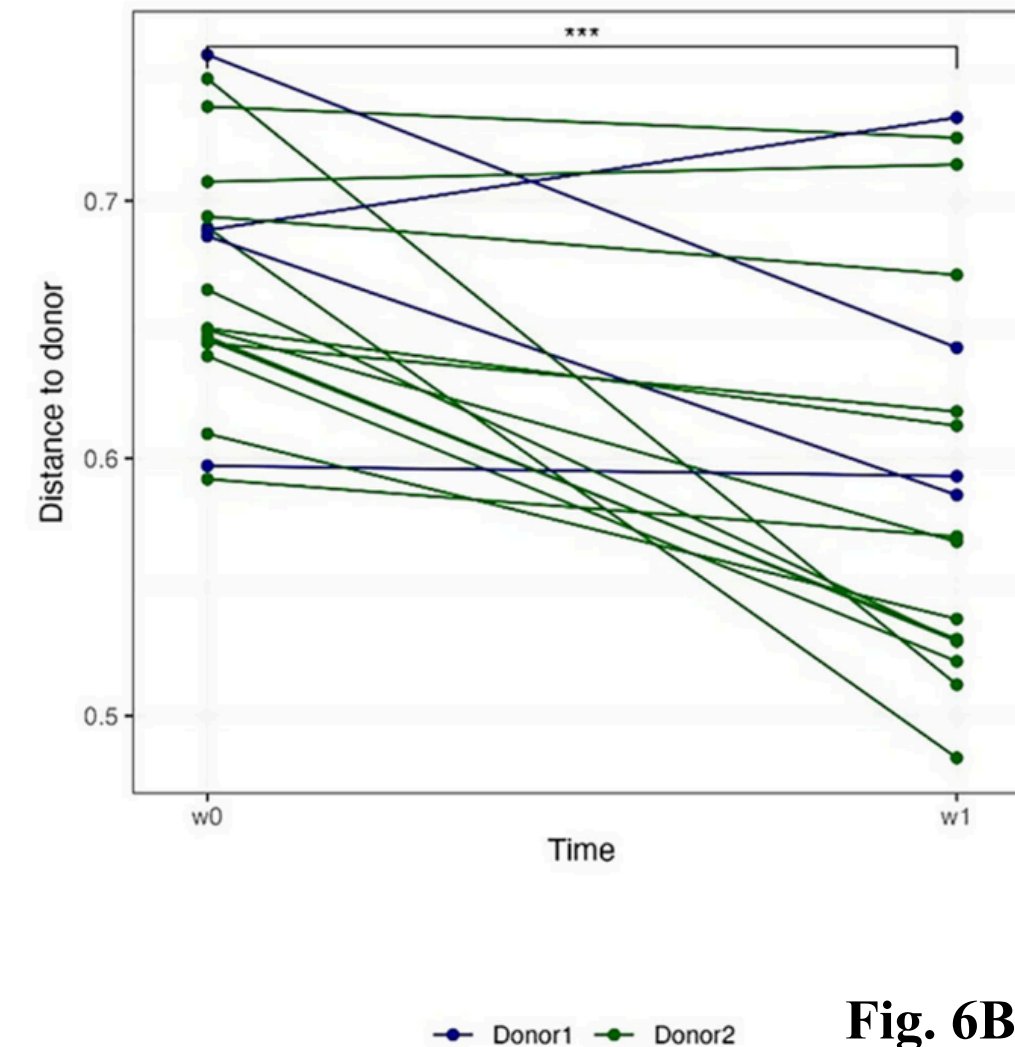


Fig. 6B

Per analizzare i cambiamenti del microbiota dopo l'FMT, è stata condotta **un'analisi di abbondanza differenziale** separatamente per ciascun donatore. Analisi utilizzata per generare un vulcano plot (Fig. 6C). Inoltre:

- ✧ La maggior parte dei taxa arricchiti erano già abbondanti nei donatori.
- ✧ **Trasferimento di 11 specie** che erano presenti nei donatori ma assenti nei riceventi prima del FMT.

- ✖ **Predittori positivi.**
- ✖ **Predittori negativi.**

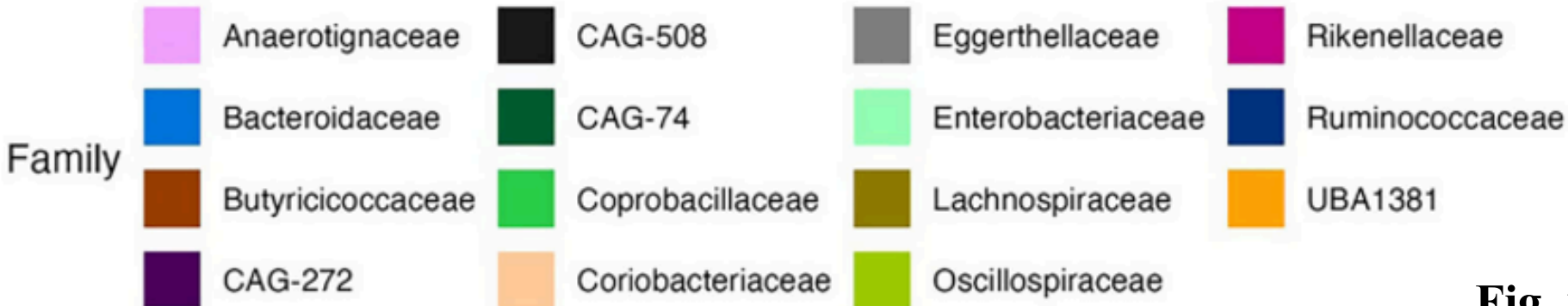


Fig. 7. Coefficiente di regressione del modello sPLS-DA (analisi discriminante dei minimi quadrati parziali sparsi)

Biomarker ormonali e metabolismo

Sono stati valutati gli effetti del FMT sugli **ormoni sessuali** (estradiolo, FSH e LH), sugli **ormoni regolatori dell'appetito** (GLP-1, insulina, glucagone, C-peptide, PYY, GIP e leptina), e sulla **β -glucuronidasi** (gmGUS). I cambiamenti includevano:

- ✳ **Riduzione di due volte dei livelli di estradiolo.**
- ✳ **Aumento complessivo dei livelli di insulina del 10%.**
- ✳ **Piccolo ma significativo aumento dei livelli di PYY.**

Tuttavia, non sono stati osservati cambiamenti significativi dal pre- al post-FMT in gmGUS.

Metodi di analisi.

- ✳ **Saggio immunometrico multiplex a sandwich U-PLEX:** GLP-1, insulina, glucagone, C-peptide, PYY, GIP e leptina.
- ✳ **Saggio immunologico in elettrochemiluminescenza (ECL) tramite la procedura standard del Copenhagen University Hospital Hvidovre (CUHH):** ormoni sessuali (estradiolo, FSH e LH).
- ✳ **Saggio enzimatico colorimetrico:** gmGUS



Fig. 8. Grafici a dispersione che mostrano le correlazioni tra le variabili misurate per "più vicine al donatore" (cerchi blu) e "non più vicine al donatore" (triangoli verdi). La linea rossa rappresenta la retta di regressione lineare per i punti dati.

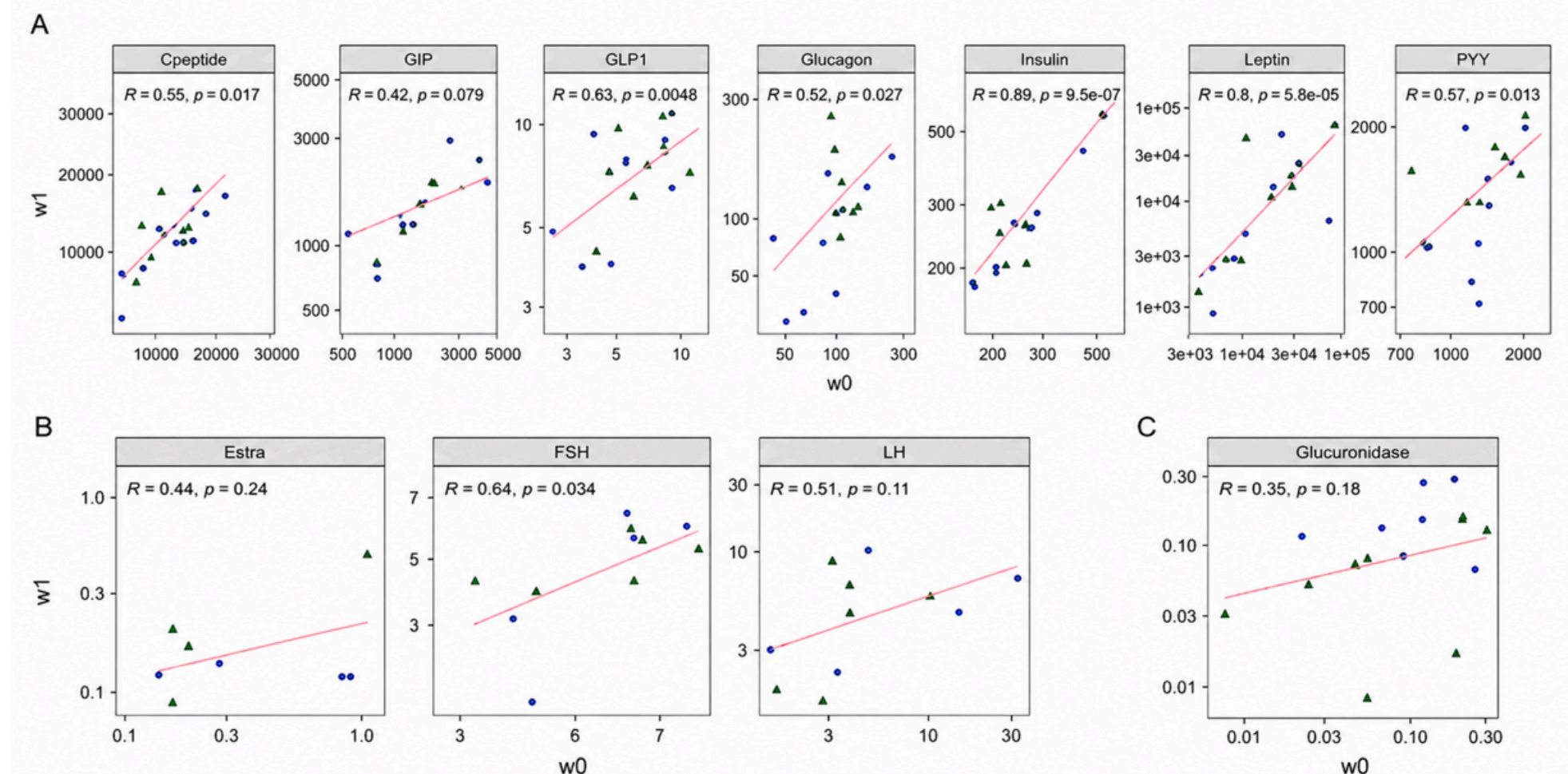


Fig. 8

Conclusioni

- ✧ Questo studio di fattibilità fornisce un passo fondamentale nell'esplorazione del FMT come potenziale **via terapeutica aggiuntiva** per l'AN.
- ✧ Un **singolo intervento FMT** a basso costo ha dimostrato fattibilità, sicurezza e cambiamenti significativi nella **composizione del GM verso quella del donatore sano dopo 1 settimana**, senza effetti avversi.
- ✧ Il **miglioramento della consistenza delle feci** tra le partecipanti suggerisce possibili benefici gastrointestinali.
- ✧ Lo studio non era potenziato per testare l'effetto del FMT sui sintomi dell'AN e sulla psicopatologia.

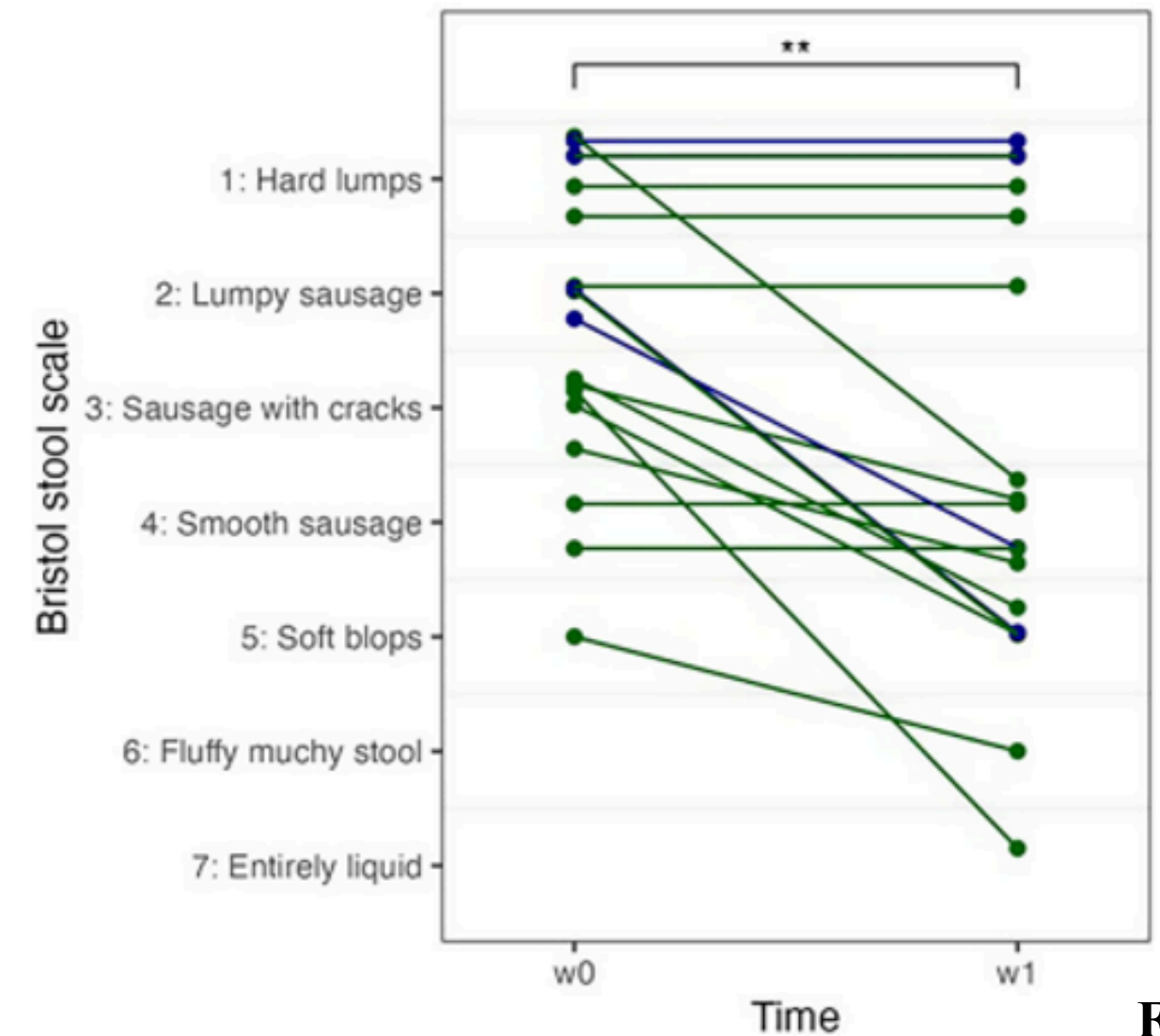


Fig.9



Fig. 9. Punteggi della Bristol Stool Form Scale.

Cambiamento nei punteggi della Bristol Stool Form Scale dal pre-FMT, colorati per donatore (Donatore 1 = blu, Donatore 2 = verde).

Limiti dello studio e prospettive future

Limitazioni

- ✧ **Campione piccolo** e altamente selezionato di donne adulte con AN, il che limita la generalizzabilità alla più ampia popolazione con AN.
- ✧ **Studio non randomizzato senza gruppo di controllo**, insieme al **breve follow-up** di una settimana.
- ✧ L'uso di **due donatori** in multipli lotti di FMT complica le analisi specifiche del donatore.
- ✧ Trapianto di **un solo FMT**.

Prospettive future

- ✧ Un **disegno controllato con placebo a doppio cieco crossover**.
- ✧ **Trattamenti FMT settimanali ripetuti** insieme al trattamento abituale.
- ✧ **Follow-up estesi** per valutare l'impatto clinico e la sostenibilità del FMT.
- ✧ Un **reclutamento più ampio** dei partecipanti e protocolli ottimizzati.

Bibliografia e fonti immagini

Barfod, K. K., Maschek, S., Støving, R. K., Hansen, M., Rode, K. D., Nielsen, D. S., Ronja, M. A., Pinholt, M., Mehlsen, J., Lauridsen, H. C. M., & Klingenberg, L. (2026). Impact of a single fecal microbiome transplantation in adult women with anorexia nervosa: An open-label feasibility pilot trial. *Nature Communications*. <https://doi.org/10.1038/s41467-026-68455-8>

- Bulik, C. M., Carroll, I. M., & Mehler, P. (2021). Reframing anorexia nervosa as a metabo-psychiatric disorder. *Trends in Endocrinology & Metabolism*, **32**, 752-761. <https://doi.org/10.1016/j.tem.2021.07.010>
- Di Lodovico, L. et al. (2021). Anorexia nervosa and gut microbiota: A systematic review and quantitative synthesis of pooled microbiological data. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, **106**, 110114. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2020.110114>
- Fan, Y. et al. (2023). The gut microbiota contributes to the pathogenesis of anorexia nervosa in humans and mice. *Nature Microbiology*, **8**, 787-802. <https://doi.org/10.1038/s41564-023-01355-5>
- Mack, I. et al. (2016). Weight gain in anorexia nervosa does not ameliorate the faecal microbiota, branched chain fatty acid profiles, and gastrointestinal complaints. *Scientific Reports*, **6**, 26752. <https://doi.org/10.1038/srep26752>
- Maschek, S. et. al (2025). Investigating fecal microbiota transplants from individuals with anorexia nervosa in antibiotic-treated mice using a cross-over study design. *Journal of Eating Disorders*, **13**, 82.
- Miquel, S. et. al (2013). Faecalibacterium prausnitzii and human intestinal health. *Current Opinion in Microbiology*, **16**, 255-261. <https://doi.org/10.1016/j.mib.2013.06.003>
- Morita, C. et al. (2015). Gut dysbiosis in patients with anorexia nervosa. *PLoS ONE*, **10**, e0145274. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0145274>
- Prochazkova, P. et al. (2021). The intestinal microbiota and metabolites in patients with anorexia nervosa. *Gut Microbes*, **13**, 1-25.
- Støving, R. K. (2019). Mechanisms in endocrinology: Anorexia nervosa and endocrinology: A clinical update. *European Journal of Endocrinology*, **180**, R9-R27. <https://doi.org/10.1530/EJE-18-0596>
- Zhao, W., Kodancha, P., & Das, S. (2024). Gut Microbiome Changes in Anorexia Nervosa: A Comprehensive Review. *Pathophysiology*, **31**, 68-88. <https://doi.org/10.3390/pathophysiology31010006>

Fig 1. Nsophiay. (2020). Association of anorexia nervosa with psychiatric and metabolic traits [Immagine digitale]. Wikimedia Commons. https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Association_of_anorexia_nervosa_with_psychiatric_and_metabolic_traits.svg

Fig 2. Azatvaleev. (s.d.). Body Mass Index classification chart measurement woman set [Infografica vettoriale]. Alamy. <https://www.alamy.it/set-per-donna-per-la-misurazione-della-tabella-di-classificazione-bmi-infografica-sull-indice-di-massa-corporea-femminile-con-stato-di-peso-da-sottopeso-a-gravemente-obeso-grafico-del-controllo-di-massa-del-corpo-medico-illustrazione-eps-vettoriale-image460682198.html>

Fig 3. Verma, A., Inslicht, S. S., & Bhargava, A. (2024). Gut-Brain Axis: Role of Microbiome, Metabolomics, Hormones, and Stress in Mental Health Disorders. *Cells*, **13**, Articolo 1436. <https://doi.org/10.3390/cells13171436>

Fig 5. Condino, G., & Novi, M. (2023). Come fare bene: Fecal Microbiota Transplantation (FMT) [Diapositive di una presentazione]. Associazione Italiana Gastroenterologi & Endoscopisti Digestivi Ospedalieri (AIGO). <https://www.webaigo.it/download/20230915213753.pdf>

Riassunto

Il presente studio pilota, condotto su un campione di ventidue donne adulte con diagnosi di anoressia nervosa, ha rappresentato un primo passo fondamentale nell'esplorazione del trapianto di microbiota fecale come potenziale strategia terapeutica aggiuntiva per questo disturbo psichiatrico complesso e spesso refrattario ai trattamenti convenzionali.

I risultati ottenuti hanno dimostrato che un singolo intervento di FMT, somministrato prevalentemente per via orale tramite capsule, è risultato fattibile e ben tollerato dalle partecipanti, con un tasso di completamento dell'81% e senza il verificarsi di effetti avversi gravi correlati alla procedura. La maggior parte delle pazienti ha preferito le capsule orali rispetto alla via rettale, giudicandole facili da deglutire e accettabili per eventuali futuri trattamenti.

Dal punto di vista microbiologico, lo studio ha evidenziato un significativo avvicinamento della composizione del microbiota intestinale dei riceventi verso quella del donatore sano a una settimana dal trapianto, con il trasferimento di undici specie batteriche inizialmente assenti nelle pazienti. Questo dato rappresenta una prova di principio dell'efficacia del FMT nel modificare il profilo del GM in individui con anoressia nervosa, anche in assenza di un pre-trattamento antibiotico volto a "preparare" l'ecosistema intestinale.

Un ulteriore riscontro positivo è stato il miglioramento della consistenza delle feci, misurato attraverso la Bristol Stool Form Scale, suggerendo un possibile beneficio a livello gastrointestinale, come la riduzione della stipsi, un sintomo frequentemente riportato da chi soffre di questo disturbo.

Tuttavia, lo studio presenta importanti limitazioni che ne vincolano la generalizzabilità e l'interpretazione dei risultati. Il campione esaminato è risultato piccolo e altamente selezionato, comprendendo esclusivamente donne in età fertile e con caratteristiche cliniche specifiche, escludendo pertanto adolescenti, uomini, donne in post-menopausa e soggetti con comorbidità mediche. Il disegno in aperto, non randomizzato e privo di un gruppo di controllo, insieme al breve follow-up di una sola settimana, non consente di trarre conclusioni definitive sull'efficacia clinica del trattamento né sulla sostenibilità a lungo termine dei cambiamenti osservati nel microbiota. Inoltre, l'utilizzo di due donatori differenti e di lotti multipli di FMT ha complicato le analisi statistiche specifiche, rendendo difficile isolare l'effetto attribuibile a ciascun donatore. Infine, il singolo trapianto effettuato non permette di valutare l'eventuale potenziamento degli effetti che potrebbe derivare da somministrazioni ripetute nel tempo.

Alla luce di questi risultati, le prospettive future per la ricerca in questo ambito appaiono promettenti ma richiedono un disegno sperimentale più rigoroso. Studi successivi dovrebbero prevedere un disegno controllato con placebo, idealmente in doppio cieco, con un periodo di crossover, al fine di discriminare l'effetto specifico del trapianto da eventuali effetti placebo. Sarebbe inoltre opportuno valutare l'impatto di trattamenti FMT settimanali ripetuti, integrati al trattamento abituale, e di estendere il follow-up per monitorare la sostenibilità dei cambiamenti del microbiota, l'evoluzione del peso corporeo, dei sintomi psicopatologici e della qualità di vita delle pazienti. Un reclutamento più ampio e diversificato, che includa diverse fasce d'età, generi e profili clinici, contribuirebbe a migliorare la validità esterna dei risultati e a definire con maggiore precisione il potenziale ruolo terapeutico del trapianto di microbiota fecale nell'anoressia nervosa.

In conclusione, sebbene lo studio non fosse potenziato per testare l'efficacia del FMT sui sintomi specifici dell'anoressia nervosa e sulla psicopatologia associata, esso fornisce solide basi di fattibilità e sicurezza per futuri trial clinici. Il trapianto di microbiota fecale si configura come uno strumento promettente per modulare la disbiosi intestinale caratteristica di questo disturbo, aprendo la strada a nuove possibilità terapeutiche in un campo in cui le opzioni disponibili sono ancora limitate e i tassi di guarigione a lungo termine rimangono insoddisfacenti.