

FARMA CI

AGGIORNAMENTO CONTINUO PER LA PRATICA CLINICA

©2020 • Volume 19 • N. 1 (Estratto)

Direttore Scientifico: Ercole Concia - Direttore Editoriale: Matteo Bassetti

**Evidenze pre-cliniche e cliniche
delle proprietà antiossidanti
e antinfiammatorie
della papaya fermentata**

**Pre-clinical and clinical evidence
of antioxidant and
anti-inflammatory properties
of fermented papaya**

**Claudia Vanetti¹, Daria Trabattoni², Mara Biasin², Irma Saulle¹,
Claudio Fenizia¹, Mario Clerici^{1,3}**

*¹Cattedra di Immunologia, Dipartimento di Fisiopatologia Medico-Chirurgica e dei Trapianti,
Università degli Studi di Milano, Italia;*

*²Cattedra di Immunologia, Dipartimento di Scienze Biomediche e Cliniche L. Sacco,
Università degli Studi di Milano, Italia;*

³IRCCS Fondazione Don Carlo Gnocchi, Milano, Italia

Evidenze pre-cliniche e cliniche delle proprietà antiossidanti e antinfiammatorie della papaya fermentata

Pre-clinical and clinical evidence of antioxidant and anti-inflammatory properties of fermented papaya

Claudia Vanetti¹, Daria Trabattoni², Mara Biasin², Irma Saulle¹, Claudio Fenizia¹, Mario Clerici^{1,3*}

¹Cattedra di Immunologia, Dipartimento di Fisiopatologia Medico-Chirurgica e dei Trapianti, Università degli Studi di Milano, Italia;

²Cattedra di Immunologia, Dipartimento di Scienze Biomediche e Cliniche L. Sacco, Università degli Studi di Milano, Italia;

³IRCCS Fondazione Don Carlo Gnocchi, Milano, Italia

Abstract

The scientific community has always had a special interest in nutrients that can have beneficial effects on health. In this regard, the leading role played by fermented papaya (FPP®) in prevention and as a therapeutic aid in various diseases is well documented in many scientific publications. In particular, studies conducted using different types of experimental models and in various pathological conditions, have shown that the mechanism of action of this compound is based on two interdependent strategies: the reduction of oxidative stress, on the one hand and of inflammation on the other. Since both of these pathways characterize the course of many chronic diseases, preventive treatment with FPP® or therapeutic treatment in association with drugs already in use, may be an excellent support in the treatment of these conditions.

Riassunto

Da sempre l'interesse della comunità scientifica è rivolto all'identificazione di principi nutritivi contenuti negli alimenti che possano esercitare effetti benefici sulla salute. In questo ambito, il ruolo prominente esercitato dalla papaya fermentata (FPP®) nella prevenzione e come ausilio terapeutico nei confronti di diverse malattie è ampiamente documentato da numerose pubblicazioni scientifiche. In particolare, studi condotti in diversi modelli sperimentali e in diverse condizioni patologiche hanno dimostrato che il meccanismo d'azione promosso da questo composto si avvale di due strategie interdipendenti: la riduzione dello stress ossidativo da un lato e dell'infiammazione dall'altro. Poiché entrambi questi pathways caratterizzano il decorso di numerose patologie croniche, il trattamento con FPP® a scopo preventivo o terapeutico, in associazione a farmaci già in uso, potrebbe rappresentare un supporto d'eccellenza nel trattamento di queste condizioni.

Numerose sono le sostanze nutritive, ed in particolare i fitochimici, presenti nella frutta e nella verdura, che agiscono in modo sinergico producendo importanti effetti antiossidanti. Studi *in vitro* e *in vivo* hanno dimostrato che i fitochimici sono in grado di ridurre il rischio di numerosi stati patologici, come le malattie cardiovascolari ed i tumori. I prodotti alimentari integrali possono fornire un mezzo alternativo per aumentare l'assunzione di sostanze fitochimiche. Nel caso di molti di questi prodotti, tuttavia, mancano prove scientifiche a supporto dei loro presunti benefici. Contrariamente alla stragrande maggioranza dei prodotti dietetici, il ruolo antiossidante esercitato dalla papaya fermentata (FPP®), un integratore alimentare ottenuto da un processo di fermentazione naturale del frutto della papaya, è ampiamente documentato dai risultati di studi clinici e preclinici che confermano la sua efficacia. La base biologica dell'effetto della papaya fermentata è in ultima analisi da ricondurre all'osserva-

zione che durante il processo di fermentazione, che permette di recuperare numerose molecole tra cui le vitamine C ed E, i composti fenolici, tra i quali giocano un ruolo fondamentale i flavonoidi, vengono convertiti in metaboliti biologicamente attivi. Questi metaboliti reagiscono con le antocianidine per generare proantocianidine (PAC). I PAC attivano potentemente Nrf2 (nuclear factor erythroid 2-related factor 2), il principale regolatore delle risposte allo stress ossidativo nei mammiferi, inducendo l'espressione di enzimi antiossidanti e disintossicanti che proteggono dallo stress ossidativo (1).

La carica papaya (conosciuta nell'Ayurveda come Erand-karkati) è nota da tempo per le sue proprietà medicinali (2). Tradizionalmente, diverse parti della pianta di papaya vengono utilizzate nel trattamento di disturbi come asma, ulcere, eczema, diabete, infezioni da elminti e febbre (3). Numerosi studi (Tab. I) dimostrano che, oltre ad agire da antiossidante, la FPP® agisce

*Corresponding author: Prof. Mario Clerici - Cattedra di Immunologia, Dipartimento di Fisiopatologia Medico-Chirurgica e dei Trapianti, Università degli Studi di Milano Via Francesco Sforza, 35, 20122 Milano, Italia, Tel 02 50330412, Email: mario.clerici@unimi.it

Parole chiave: Papaya fermentata, FPP®, ROS, Stress ossidativo, Antiossidanti

Tabella I. Effetti benefici della papaya fermentata.

Patologia	Effetto	Referenza
Steatosi non alcolica (NASH)	↓ ROS; ↓ parametri pro-infiammatori (CYP2E1, MPO, NF-κB)	Murakami S. et al., 2013
Epatocarcinoma ed epatopatie	↓ ROS; ↓ 8-OHdG	Somanah J. et al., 2016
Melanoma	↓ ROS; ↑ GSH; ↑ SOD	Logozzi M. et al., 2019
Linee tumorali	↓ crescita tumorale	Otsuki N. et al., 2010
Asma allergica	↓ IL-4; IL-5; eotaxina; TNF-α; NF-κB e iNOS	Asma I. et al., 2017
Parkinson	↓ 8-OHdG	Bolner A. et al., 2016
Alzheimer	↓ 8-OHdG; ↓ Ca ²⁺ ; ↓ ROS; ↓ NO	Barbagallo M. et al., 2013; Zhang J. et al., 2006
Invecchiamento della pelle	↑ SOD; ↑ NO; ↓ AQP-3; ↓ CyPA	Bertuccelli G. et al., 2016
Stress psicofisico	↓ 8-OHdG; ↑ HO-1	Marotta F. et al., 2010
Terapia contro ipotiroidismo	↓ ROS	Tomella C. et al., 2014
Disfunzione endoteliale	↑ NO; ↑ ADMA	Marotta F. et al., 2012
Diabete mellito di tipo 2	↓ glicemia; ↑ SOD; ↑ <i>burst</i> ossidativo; ↑ risoluzione lesioni cutanee	Danese C. et al, 2006; Raffaelli F. et al., 2015; Dickerson R. et al., 2015; Collard E. et al., 2010
β-talassemie	↓ ROS; ↑ GSH; ↑ <i>burst</i> ossidativo	Amer J. et al., 2008
<i>Bacterial stress</i>	↓ IgM; ↑ IgG; ↓ citochine pro-infiammatorie; ↓ NO	Amin A.H. et al., 2019
Pancreatite	↓ neutrofili; ↑ Nrf2	Ren Z. et al., 2018
Risposta immunologica	↑ <i>burst</i> ossidativo	Kobuchi H.E. et al., 1997

come antinfiammatorio riducendo la produzione delle citochine pro-infiammatorie in diverse condizioni patologiche.

Nelle epatopatie caratterizzate da un aumentato rilascio di citochine pro-infiammatorie e dall'incrementata produzione di radicali liberi, la FPP® ha mostrato, in modelli animali di epatocarcinoma, di avere un ruolo nel preservare l'integrità del fegato proteggendolo dai danni ossidativi e dalle modificazioni strutturali irreversibili del DNA indotte da sostanze cancerogene (4). Inoltre, in modelli murini, la FPP® si è dimostrata in grado di agire sulla steatosi non alcolica (NASH) (5), una patologia caratterizzata da perossidazione lipidica nel fegato, fibrosi epatica e disfunzione mitocondriale accompagnata da sovraespressione dell'enzima CYP2E1. La somministrazione orale di FPP® ha, infatti, ridotto i ROS e i parametri pro-infiammatori, rallentando la progressione della NASH nei ratti.

La papaya risulta, inoltre, esercitare effetti benefici anche nel trattamento di altri tumori. In un modello murino di melanoma, la somministrazione della FPP® per via orale, correlava con una riduzione della crescita tumorale e dei livelli di ROS totali ed un aumento dei livelli ematici del glutathione (GSH) e della superossido dismutasi (SOD) (6), due importanti enzimi antiossidanti. Un'inibizione nella crescita tumorale è stata osservata *in vitro* in numerose altre linee tumorali (7).

Tradizionalmente usato nella cura dell'asma, il trattamento con estratto di foglie di carica papaya (CPL) porta a una significativa attenuazione nell'infiltrato polmonare delle cellule infiammatorie, dell'ispessimento alveolare e dell'iperplasia delle cellule calciformi in un modello murino di asma allergico. L'estratto di CPL ha inoltre contribuito a diminuire i livelli di espressione di IL-4, IL-5, eotaxina, TNF- α , NF- κ B e iNOS, ha inoltre migliorato significativamente tutti i marker pro-infiammatori (8).

Nell'età senile, è stato dimostrato che la FPP® migliora il trofismo della mucosa gastrica (9) e l'assorbimento della vitamina B12 (10) e del ferro, riducendo il rapporto transferrina/ferritina (11).

È molto importante sottolineare che le proprietà antiossidanti della papaya sembrano avere un diretto effetto *anti-aging*. Infatti è stato dimostrato che la FPP®, somministrata per via orale, è in grado di rallentare l'invecchiamento cutaneo della pelle in soggetti sani di età compresa tra i 40 e i 65 anni. In questo studio, il miglioramento in termini di uniformità della pelle, idratazione ed elasticità, era accompagnato da un aumento significativo nei livelli di espressione di SOD e di ossido nitrico (NO), insieme a una significativa up-regolazione di acquaporina-3 e una down-regolazione dei geni potenzialmente pro-invecchiamento come la ciclofilina-A (12).

Nelle patologie neurologiche degenerative, FPP® può diminuire la concentrazione di 8-idrossi-2'-deossiguanosina (8-OHdG), un marker indiretto di stress ossidativo, come è stato osservato in pazienti affetti da malattia di Parkinson in un trattamento a medio-lungo termine (13). Analogamente, FPP® riduce la concentrazione di 8-OHdG in pazienti con diagnosi di malattia di Alzheimer (14) e inoltre, in test *in vitro* condotti su cellule umane di neuroblastoma, si è visto che la papaya aumenta la vitalità cellulare, diminuisce l'accumulo intracellulare di Ca²⁺, la generazione di ROS e di NO e previene l'apoptosi cellulare modulando la via bax/bcl-2 (15).

Un'altra linea di ricerca si è focalizzata sull'effetto dell'FPP® sullo stress psicofisico indotto in volontari sani. In questi individui, lo stress risultava in un'anomalia significativa dello stato redox, con aumento del livello di 8-OHdG. L'integrazione nutraceutica con FPP® ha consentito di conseguire una normalizzazione dei valori redox insieme ad una significativa up-regolazione di *Heme oxygenase 1* (HO-1), una molecola dotata di importanti effetti antiossidanti, antinfiammatori, antiapoptotici, antiproliferativi e immunomodulanti (16).

L'effetto derivato della somministrazione della FPP® è stato valutato anche in altre condizioni patologiche e farmacologiche. I risultati hanno dimostrato che la papaya diminuisce lo stress ossidativo indotto da terapia con ormoni tiroidei, come la Levotiroxina (L-T4), in donne con ipotiroidismo, migliorando anche l'equilibrio redox nelle stesse pazienti (17). Questi risultati suggeriscono la possibilità di utilizzare la FPP® per il mantenimento dell'omeostasi ossidoriduttiva in trattamenti di lunga durata con ormoni tiroidei.

L'insorgenza delle malattie cardiovascolari è caratterizzata da un'evidente disfunzione endoteliale che è chiaramente correlata alla presenza di un grave stato di stress ossidativo ed a una diminuita produzione di NO. In uno studio, condotto su soggetti sani, è stato dimostrato che la FPP® migliora i parametri endoteliali, aumenta la produzione di NO ed è implicata nella riduzione di ADMA (asymmetric dimethylarginine) (18). Quest'ultimo è un analogo della L-arginina i cui valori aumentano in soggetti affetti da ipercolesterolemia, aterosclerosi, ipertensione e diabete mellito (19). Sebbene siano necessari ulteriori studi, sembra che, almeno in soggetti sani, l'intervento con papaya possa essere considerato una strategia volta a ridurre il rischio di sviluppare patologie a carico del sistema cardiovascolare.

Il diabete tipo 2 è caratterizzato da infiammazione, da un aumentato rilascio di citochine pro-infiammatorie e da un incremento nella produzione di radicali liberi. Si è visto che la FPP®

può indurre una riduzione significativa dei livelli della glicemia plasmatica sia nei soggetti sani che nei pazienti diabetici di tipo 2 (20). Questo effetto metabolico, associato al miglioramento di una serie di parametri clinici, ha permesso di ridurre il dosaggio della terapia orale ipoglicemizzante. La somministrazione di FPP® potrebbe quindi essere proposta come trattamento adiuvante in associazione alla terapia antidiabetica orale. In altri studi in cui sono stati valutati gli effetti *in vitro* su una serie di parametri biochimici e metabolici in piastrine e nel sangue periferico in pazienti con diabete mellito di tipo 2, l'incubazione con FPP® ha mostrato di poter migliorare la funzione piastrinica (21), ottimizzando la funzionalità del sistema antiossidante, attraverso un aumento dell'attività di SOD, e di up-regolare il *burst* ossidativo, un meccanismo intracellulare di batteriolisi, nelle cellule mononucleate (22). È molto importante anche sottolineare come altri risultati mostrino che l'utilizzo di FPP® risulti in una più rapida risoluzione delle lesioni cutanee in un modello murino di diabete (23).

Molti aspetti delle β-emoglobinopatie (β-talassemie e anemia falciforme) sono mediati dallo stress ossidativo. L'incubazione *in vitro* di cellule ematiche di pazienti β-talassemici con FPP® ha aumentato il contenuto di glutazione nei globuli rossi (RBC), nelle piastrine e nelle cellule polimorfonucleate (PMN), inoltre

ha ridotto i livelli di ROS, la perossidazione dei lipidi di membrana e la esternalizzazione della fosfatidilserina. Questi effetti determinano: (a) una riduzione della sensibilità dei globuli rossi all'emolisi e alla fagocitosi da parte dei macrofagi; (b) un miglioramento della capacità delle PMN di generare *burst* ossidativo e (c) una riduzione della tendenza all'attivazione piastrinica. I risultati di un altro studio, condotto nel modello murino e in una piccola corte di pazienti β-talassemici, ha infine dimostrato che la somministrazione orale di FPP® conduce alla riduzione di tutti i parametri di stress ossidativo (24).

In altri studi, condotti nell'ambito di patologie provocate da agenti infettivi, sono stati valutati gli effetti immunomodulatori degli estratti di FPP® in topi infetti da *Listeria monocytogenes* (25). La valutazione dei parametri immunologici ha mostrato una marcata riduzione dei livelli di immunoglobuline M (IgM) e un aumento dei livelli di immunoglobuline G (IgG). Inoltre, le citochine pro-infiammatorie (IL-12, IL-1β, IL-6 e TGF-β1) e i livelli di NO sono risultati significativamente ridotti nei gruppi trattati, mentre la funzione fagocitica è aumentata. I risultati di questo studio sono fondamentali e accreditano ulteriormente le proprietà immunomodulanti e antinfiammatorie esercitate della papaya fermentata.

Altri effetti benefici riportati nell'uso della FPP® riguardano la

Figura 1. Effetti di FPP® sulla produzione di citochine.

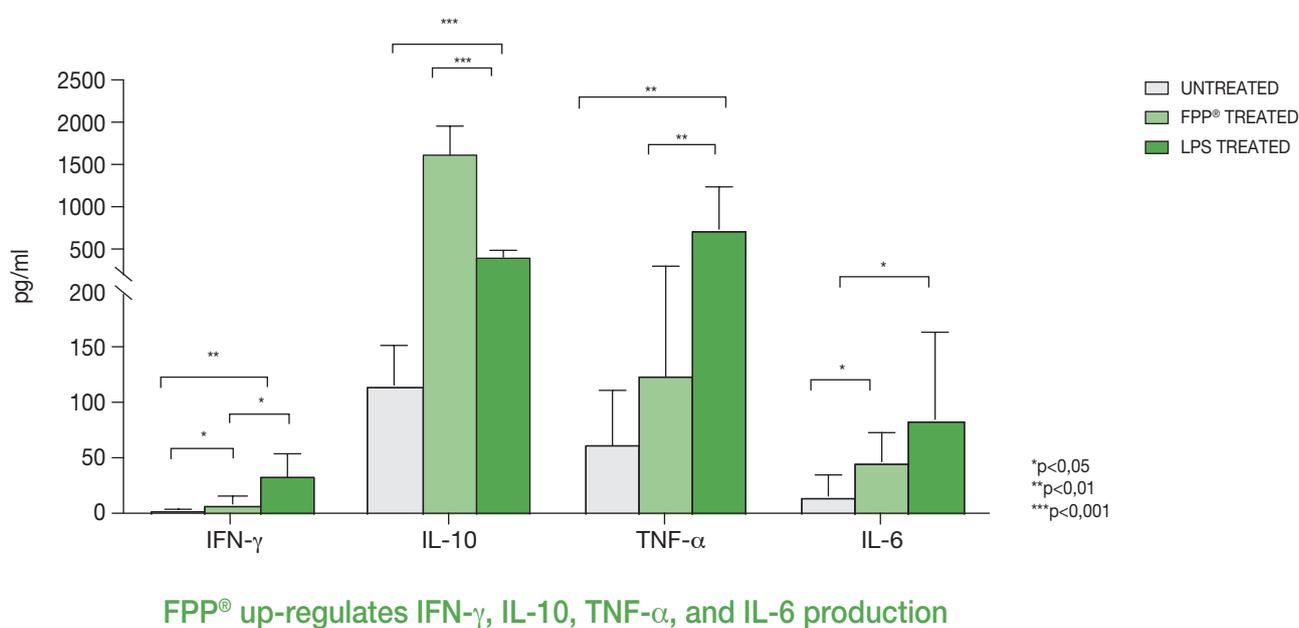
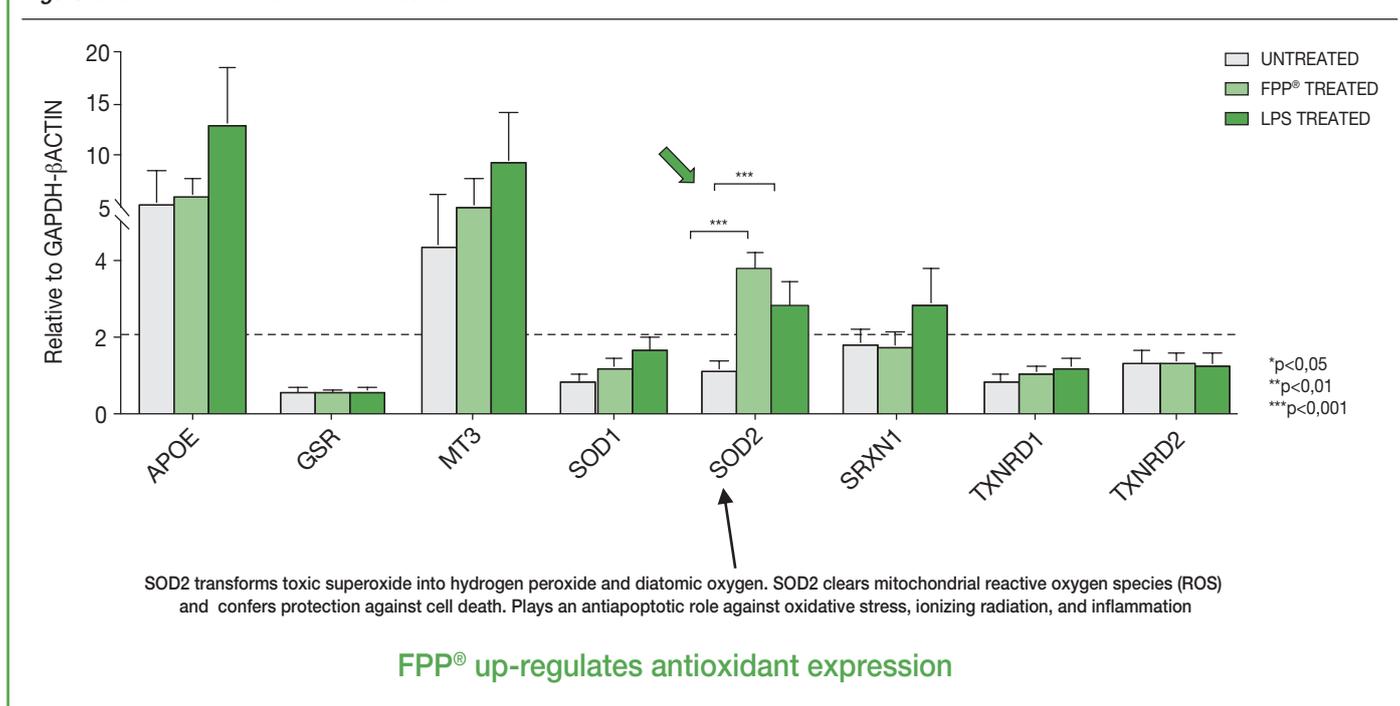


Figura 2. Effetti di FPP® sui fattori antiossidanti.



diminuzione delle infiltrazioni di neutrofili e corrispondente aumento dell'espressione di Nrf2, in modelli murini di pancreatite (26), e il miglioramento del *burst* ossidativo, mediato dall'incremento della produzione di anione superossido O₂, che è stato osservato *in vitro* in linee cellulari (27).

Un analogo effetto è stato recentemente osservato in uno studio condotto *in vitro* su cellule mononucleate da sangue periferico (PBMC), isolate da 10 soggetti anziani (>75 anni), trattate con 1 mg/mL di FPP®. La valutazione di 84 geni, coinvolti nel processo infiammatorio, ha rivelato che la FPP® riduce l'infiammazione mediata sia dal pathway dell'inflammasoma che dai Toll-Like receptors. Dunque, l'induzione di citochine pro-infiammatorie quali IL-1β, IL-6, IFN-γ, e TNF-α, è accompagnata da un significativo incremento di citochine antinfiammatorie, tra le quali spicca IL-10, che con un meccanismo di autoregolazione funzionale a feedback negativo consente di tenere sotto controllo un'abnorme ed eccessiva attivazione del sistema immunitario (Fig. 1). Tale risultato è stato ulteriormente convalidato dall'osservazione che: (a) l'assemblaggio dell'inflammasoma, un complesso multienzimatico responsabile dell'attivazione delle citochine infiammatorie IL-1β e IL-18, viene ridotto da FPP®; (b) in presenza di FPP® si osserva un

incremento di monociti antinfiammatori, definiti non-classici, a fenotipo CD14+CD16+. Inoltre, nello stesso studio, è stato dimostrato che la stimolazione delle PBMC con FPP® promuove una risposta antiossidante inducendo l'espressione di geni come SOD2, PRDX1, PRDX6 e riducendo la produzione di anione superossido O₂ (Fig. 2). Nel complesso, tali risultati suggeriscono che in soggetti anziani, l'integrazione con FPP® è in grado di prevenire lo stato infiammatorio e la produzione di radicali liberi dell'ossigeno che notoriamente accompagnano l'invecchiamento, processo noto come inflamm-aging (28). Il fondamentale ruolo giocato dallo stress ossidativo in numerose patologie e nel processo di invecchiamento è stato ampiamente documentato. Risulta pertanto indispensabile individuare prodotti naturali che, in associazione alle terapie attualmente in uso, possano servire a prevenire o down regolare il danno ossidativo, l'infiammazione e il processo di *aging* che accompagnano e caratterizzano il decorso di queste patologie. In questo ambito, i risultati scientifici sinora ottenuti fanno della papaya fermentata un candidato d'eccellenza nella modulazione della risposta fisiologica antiossidante e antinfiammatoria, suggerendo un suo impiego in larga scala a supporto delle terapie contro patologie legate allo stress ossidativo.

Bibliografia

1. Qiang MA. Role of Nrf2 in Oxidative Stress and Toxicity. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 2013;53:401-426.
2. Khare CP, editor. Indian herbal remedies. Heidelberg: Springer. 2004; p. 115-181.
3. Nguyen TT et al. Anti-cancer activity of carica papaya: A review. *Mol Nutr Food Res* 2013;57:153-164.
4. Somanah J et al. Fermented papaya preparation modulates the progression of N-methyl-N-nitrosourea induced hepatocellular carcinoma in Balb/c mice. *Life Sci* 2016;151:330-338.
5. Murakami S et al. Fermented papaya preparation halts the progression of non-alcoholic steatohepatitis in rats. *Journal of Biophysical Chemistry* 2013;4(2):84-90.
6. Logozzi M et al. Oral Administration of Fermented Papaya (FPP®) Controls the Growth of a Murine Melanoma through the *in vivo* Induction of a Natural Antioxidant Response. *Cancers (Basel)* 2019;11(1).
7. Otsuki N et al. Aqueous extract of Carica papaya leaves exhibits anti-tumor activity and immunomodulatory effects. *J Ethnopharmacol* 2010;127(3):760-767.
8. Asma I et al. Carica papaya ameliorates allergic asthma via down regulation of IL-4, IL-5, eotaxin, TNF- α , NF- κ B, and iNOS levels. *Phytomedicine* 2017;32:1-7.
9. Marotta F et al. Ethanol-related gastric mucosal damage: evidence of a free radical-mediated mechanism and beneficial effect of oral supplementation with FPP®, a novel natural antioxidant. *Digestion* 1999;60(6):538-543.
10. Marotta F et al. Cyanocobalamin absorption abnormality in alcoholics is improved by oral supplementation with a fermented papaya-derived antioxidant. *Hepatogastroenterology* 2000;47(34):1189-1194.
11. Bertuccelli G et al. Iron supplementation in young iron-deficient females causes gastrointestinal redox imbalance: protective effect of a fermented nutraceutical. *J Biol Regul Homeost Agents* 2014;28(1):53-63.
12. Bertuccelli G et al. Effect of a quality-controlled fermented nutraceutical on skin aging markers: an antioxidant-control, double-blind study. *Exp Ther Med* 2016;11(3):909-916.
13. Bolner A et al. Effect of papaya supplementation on oxidative stress markers in Parkinson's disease. *Oxid Antioxid Med Sci* 2016;5(2):49-55.
14. Barbagallo M et al. Effects of fermented papaya powder on oxidative stress in alzheimer disease. *G Gerontol* 2013;61:199-204.
15. Zhang J et al. Fermented papaya preparation attenuates beta-amyloid precursor protein: beta-amyloid-mediated copper neurotoxicity in beta-amyloid precursor protein and beta-amyloid precursor protein Swedish mutation overexpressing SH-SY5Y cells. *Neuroscience* 2006;143(1):63-72.
16. Marotta F et al. Regulating Redox Balance Gene Expression in Healthy Individuals by Nutraceuticals: A Pilot Study. *Rejuvenation Research* 2010;13(2-3).
17. Tomella C et al. The hidden phenomenon of oxidative stress during treatment of subclinical-mild hypothyroidism: a protective nutraceutical intervention. *Rejuvenation Research* 2014;17(2).
18. Marotta F et al. Is there a potential application of a fermented nutraceutical in acute respiratory illnesses? An in-vivo placebo-controlled, cross-over clinical study in different age groups of healthy subjects. *Journal Of Biological Regulators & Homeostatic Agents* 2012;26(2):285-294.
19. Sibal L et al. The Role of Asymmetric Dimethylarginine (ADMA) in Endothelial Dysfunction and Cardiovascular Disease. *Curr Cardiol Rev* 2010;6(2):82-90.
20. Danese C et al. Plasma glucose level decreases as collateral effect of fermented papaya preparation use. *Clin Ter* 2006;157(3):195-198.
21. Raffaelli F et al. *In vitro* effects of fermented papaya (Carica papaya, L.) on platelets obtained from patients with type 2 diabetes. *Nutrition, Metabolism & Cardiovascular Diseases* 2015;25:224-229.
22. Dickerson R et al. Does oral supplementation of a fermented papaya preparation correct respiratory burst function of innate immune cells in type 2 diabetes mellitus patients? *Antioxid Redox Signal* 2015;22:339-345.
23. Collard E et al. Improved function of diabetic wound-site macrophages and accelerated wound closure in response to oral supplementation of a fermented papaya preparation. *Antioxid Redox Signal* 2010;13(5):599-606.
24. Amer J et al. Fermented papaya preparation as redox regulator in blood cells of β -thalassemic mice and patients phytother. *Res* 2008;22:820-828.
25. Amin AH et al. Immunomodulatory effect of papaya (Carica papaya) pulp and seed extracts as a potential natural treatment for bacterial stress. *J Food Biochem* 2019;00:e13050.
26. Ren Z et al. A novel derivative of the natural product danshensu suppresses inflammatory responses to alleviate caerulein-induced acute pancreatitis. *Front Immunol* 2018;9:2513.
27. Kobuchi HE et al. Immun'äge modulates interferon by induced nitric oxide production in the macrophage cell line RAW 264.7. *Bioch Mol Int* 1997;43:141-152.
28. Saulle I, Trabattoni D, Biasin M, Vanetti C, Clerici M. Immunomodulatory effects of fermented papaya (FPP®) in an in vitro system. In preparation.

Comitato Scientifico Editoriale

ALLEGRA C.	BIANCHI PORRO G.	CONCIA E.	ESPOSITO S.	OLIVIERI D.	TODESCO S.
ALTAMURA C.	CACCIAPUOTI F.	CRINÒ L.	FERRARA P.	PUDDU P.	VAIRA D.
AMBROSIONI E.	CAMANNI F.	DAL PALÙ C.	LUISSETTI M.	SCAGLIONE F.	VISCOLI C.
BASSETTI M.	CARRATÙ L.	DE GRANDIS D.	MALERBA M.	SIRTORI C.	
BELLIA V.	CARRUS P.	DI BIAGIO A.	MANCINI M.	STERNIERI E.	

FARMACI

AGGIORNAMENTO CONTINUO PER LA PRATICA CLINICA

Direttore Responsabile: Antonio Guastella

©2020 MEDIZIONI S.r.l.
Via Monte delle Gioie, 13 - 00199 Roma
Tel. 06.81153040/06.40413168 - Fax. 06.40419131
medizioni@medizioni.it - medizioni@ohtpec.it

Vol. 19 - n. 1/2020 - gennaio-aprile
Reg. Trib. di Roma n. 238 del 23/5/2002
Periodicità quadrimestrale

Tutti i diritti sono riservati.
Nessuna parte può essere riprodotta in alcun modo
(comprese fotocopie), senza il permesso scritto dell'editore.

Stampa: CSC Grafica Srl
Via A. Meucci, 28 - 00012 Guidonia (Roma)

Finito di stampare nel mese di febbraio 2020

