

La Nueva Farmacoterapia Inorgánica. XI. Algunos Comentarios sobre la Bioquímica y la Farmacología del Selenio

ENRIQUE J. BARAN

*Departamento de Química, Facultad de Ciencias Exactas,
Universidad Nacional de La Plata, calles 47 y 115, 1900 La Plata, Argentina*

RESUMEN. El selenio ha sido reconocido como un elemento-traza esencial. Su deficiencia es causa de diferentes enfermedades en animales y graves pérdidas económicas en la producción de varios animales domésticos. En el Hombre estas deficiencias conducen principalmente a desórdenes cardíacos y a problemas en la estructura ósea y las articulaciones. También se las ha relacionado con los sistemas de inmunidad y el cáncer y, más recientemente, con el SIDA. La mayoría de las afecciones originadas en deficiencias de selenio parecen estar relacionadas a la glutatión-peroxidasa y a mecanismos de defensa celular frente al ataque de sistemas oxidantes. En este artículo se discuten algunos aspectos bioquímicos y nutricionales generales vinculados a este elemento y se comentan las características de diversos compuestos de selenio habitualmente utilizados en la suplementación del mismo.

SUMMARY. "The New Inorganic Pharmacotherapy. XI. Some Comments on the Biochemistry and Pharmacology of Selenium". Selenium has been recognized as an essential trace-element. Its deficiency causes several different animal diseases and large economic losses in domestic animal production. In man, selenium deficiency has been linked essentially to hearth diseases and to problems in bone structure and articulations. It has also been related to immunity systems and to cancer and, more recently, to AIDS. Most of the diseases originated in selenium deficiencies may be linked to glutathione-peroxidase and to cellular defense mechanisms against oxidative attack. In this article some general biochemical and nutritional aspects related to selenium are discussed and the main characteristics of some selenium compounds, usually employed for its supplementation, are commented.

Descubierto en forma accidental por Berzelius en 1818, el selenio pertenece al grupo de los calcógenos, ubicándose por su peso atómico entre el azufre y el telurio, en el sistema periódico de los elementos. Su historia reciente ha demostrado que pocas ve-

ces el nombre de un elemento (selenio, por Selene, la diosa lunar griega) ha sido tan bien elegido. Así como el cuerpo celeste que le da nombre, el elemento muestra al Hombre dos caras: una oscura, la otra brillante. Por un lado es un tóxico poderoso y

PALABRAS CLAVE: Farmacoterapia; Deficiencia de Selenio; Suplementación de Selenio; Glutatión-peroxidasa; Selenio, Cáncer y SIDA.

KEY WORDS: Pharmacotherapy; Selenium Deficiency; Selenium Supplementation; Glutathione-peroxidase; Selenium, Cancer and AIDS.

por el otro se ha revelado como un elemento-traza esencial, sin el cual no sobreviviríamos.

A pesar de la similitud en propiedades físicas y químicas de azufre y selenio, tanto en sus formas elementales como en muchos de sus compuestos, ambos elementos no pueden sustituirse mutuamente *in vivo*. Una posible razón para ello tal vez deba buscarse en el diferente comportamiento redox de sus estados de oxidación más importantes. Así mientras en el SO_3^{2-} el azufre (VI) tiene fuerte tendencia a oxidarse, en el SeO_4^{2-} el selenio (VI) tiende a reducirse. Esta misma tendencia general suele observarse en los organismos vivientes, en los que los compuestos de selenio usualmente tienden a reducirse, mientras que los de azufre tienden a oxidarse ¹.

Por otro lado, a pesar de que los oxoácidos análogos de azufre y selenio tienen estructuras y fuerzas ácidas similares, el H_2Se es un ácido mucho más fuerte que el H_2S . Esta diferencia es, seguramente, también muy importante en el comportamiento de restos $-\text{SH}$ y $-\text{SeH}$ presentes en restos de aminoácidos y proteínas. Así, por ejemplo, el pK

del grupo $-\text{SeH}$ en la selenocisteína es de 5,24 mientras que el correspondiente al $-\text{SH}$ en la cisteína es de 8,25. Esto implica que a pH fisiológico el grupo sulfhidrilo de la cisteína y de otros tioles existe, esencialmente, en forma protonada, mientras que el grupo selenohidrilo en selenocisteína y otros selenoles existe, fundamentalmente, en forma disociada ¹.

Por otra parte, y si bien se pueden establecer diversas similitudes entre el metabolismo de azufre y selenio ^{1, 3}, el rol fisiológico del selenio está seguramente condicionado por las pequeñas diferencias de comportamiento químico que lo distinguen claramente del azufre y del resto de los calcógenos.

Las formas en las que el selenio se presenta en los organismos vivientes y los sistemas en los que se encuentra biológicamente disponible para los mismos depende de la cantidad y formas en que se lo provee, así como de la especie viviente que lo asimila. En la Tabla 1 se resumen los compuestos orgánicos sencillos en los que el selenio se presenta habitualmente en la Naturaleza ¹.

Numerosas de estas especies simples, de

Compuesto	Fórmula
Selenocisteína	$\text{HSe}-\text{CH}_2\text{CH}(\text{NH}_2)\text{COOH}$
Selenocistina	$\text{HOOCCHNH}_2\text{CH}_2-\text{Se}-\text{Se}-\text{CH}_2\text{CH}(\text{NH}_2)\text{COOH}$
Selenohomocistina	$\text{HOOCCH}(\text{NH}_2)\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{Se}-\text{Se}-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{CH}(\text{NH}_2)\text{COOH}$
Se-metilselenocisteína	$\text{CH}-\text{Se}-\text{CH}_2\text{CH}(\text{NH}_2)\text{COOH}$
Selenocistationina	$\text{HOOCCH}(\text{NH}_2)\text{CH}_2-\text{Se}-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{NH}_2)\text{COOH}$
Selenometionina	$\text{CH}_3-\text{Se}-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{NH}_2)\text{COOH}$
Se-metil selenometionina	$(\text{CH}_3)_2-\text{Se}-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{NH}_2)\text{COOH}$
Dimetilselenio	$\text{CH}_3-\text{Se}-\text{CH}_3$
Dimetildiselenio	$\text{CH}_3-\text{Se}-\text{Se}-\text{CH}_3$
Trimetilselenonio	$(\text{CH}_3)_3\text{Se}^+$
Selenotaurina	$\text{H}_2\text{NCH}_2\text{CH}_2-\text{SeO}_3\text{H}$

Tabla 1. Compuestos orgánicos de selenio de bajo peso molecular detectados en la Naturaleza.

bajo peso molecular, han sido aisladas tanto de plantas como de animales. Otras, como el dimetilselenio, se detectaron como producto respiratorio en animales suplementados con compuestos de selenio, mientras que el trimetilselenonio suele ser excretado por vía urinaria por esos mismos animales. Algunas plantas y microorganismos suelen reducir compuestos de selenio a selenio elemental.

Junto a las especies sencillas, reunidas en la Tabla 1, se conoce también una serie de sistemas mucho más complejos, esencialmente enzimas, conteniendo selenio; a ellas también habremos de referirnos un poco más adelante.

Tradicionalmente el selenio fue considerado como elemento altamente tóxico. Ya en el siglo XIII Marco Polo, en su clásico libro de viajes, describe detalladamente una enfermedad que afectaba a los animales de carga al pastar en ciertas regiones desérticas de China, como consecuencia de la ingestión de ciertas plantas venenosas que, según sabemos hoy ^{2,3}, son especies vegetales que llegan a acumular concentraciones elevadas de selenio. Estos mismos síntomas vuelven a ser descritos en el siglo XIX en reportes de la caballería estadounidense durante la conquista del Oeste americano, donde se encuentran plantas con similares características.

Recién en la segunda mitad de nuestro siglo, y a partir de los trabajos pioneros de Klaus Schwarz, comenzaron a reunirse evidencias de la esencialidad del selenio, reconociéndose bien pronto que un importante número de desórdenes fisiológicos y enfermedades, bien conocidas ante todo en diversas especies de animales domésticos, podían ser revertidas por suplementación con selenio.

Así por ejemplo se conocía en pollos y pavos una enfermedad llamada diatesis-exudativa, caracterizada por la acumulación de

gran cantidad de fluidos bajo la piel abdominal; en vacunos y bovinos la afección provoca diversas distrofias musculares que muchas veces llegan a afectar al miocardio y en porcinos necrosis hepáticas y desórdenes cardíacos, incluyendo hemorragias internas que hacen que el corazón adquiera un aspecto de mora ("mulberry heart disease"). En todos estos animales se suele observar también problemas de crecimiento y desarrollo, así como escaso rendimiento reproductivo y alta cuota de mortandad en individuos recién nacidos. Todos estos desórdenes pueden ser revertidos, en gran medida, por suplementación de la dieta con selenio ^{1,3,4}.

En el caso del Hombre se conoce una cardiomiopatía endémica claramente asociada a deficiencia de selenio: es la llamada enfermedad de Keshan, que se observa en regiones de China pobres en selenio. La misma se da, fundamentalmente, en niños menores de diez años, produce importantes trastornos en el ritmo cardíaco, llevando frecuentemente a la muerte.

La Academia de Ciencias de la República Popular China creó en la ciudad de Xian, a principios de la década del '70 un Centro de Investigaciones para el estudio de esta enfermedad y entre 1977 y 1979 realizó una amplia campaña profiláctica en niños de edad escolar en los que la dieta alimenticia se suplementó con 1 mg de selenito de sodio semanalmente ³, logrando un espectacular vuelvo de la situación; la reversión fue tan impactante que tuvieron que dejarse de lado los grupos de control —a los que no se trataba— a efectos de beneficiarlos también con el tratamiento. Se estima que actualmente el problema ha quedado superado casi totalmente.

Más recientemente se ha reconocido una segunda enfermedad asociada también a deficiencia de selenio (el llamado mal de Kashin y Beck) que ocasiona desórdenes gra-

ves en el normal crecimiento óseo, produce deformaciones en las articulaciones y genera debilitamiento muscular. Si bien este mal no lleva usualmente a la muerte, genera deformaciones graves y permanentes en los que lo padecen. Esta enfermedad también ocurre en amplias regiones de China y el número de afectados parece ser aún mayor que el de aquellos que padecían la enfermedad de Keshan.

Existen también diversas evidencias de que el selenio tiene efectos protectivos respecto a ciertos tipos de cancer y aún de que podría llegar a tener alguna implicancia en relación al SIDA. A estos aspectos habremos de referirnos más adelante.

ASPECTOS BASICOS DE LA BIOQUIMICA DEL SELENIO

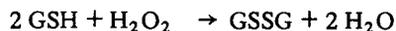
Todas las evidencias hasta ahora acumuladas en torno al rol del selenio en los seres vivos apuntan al hecho de que este elemento desempeña un papel similar al de la vitamina E, esto es, participa de alguna manera en sistemas biológicos que protegen de procesos oxidativos. Dicho de otra manera, el selenio cumpliría un papel defensivo frente a la degradación oxidativa de estructuras biológicas por radicales libres y/o peróxidos.

La primera enzima de mamíferos dependiente de selenio extensivamente estudiada fue la glutatión-peroxidasa, descubierta en 1957, aunque recién en 1971 quedó definitivamente demostrada la presencia de selenio en la misma.

La enzima, aislada de diversas fuentes animales, presenta un peso molecular que oscila entre 76.000 y 92.000 y está constituida por cuatro subunidades iguales, cada una de las cuales contiene un átomo de selenio, en forma de resto de selenocisteína.

La enzima es capaz de catalizar la reducción de una amplia variedad de peróxidos orgánicos, además del agua oxigenada, utili-

zando el glutatión reducido (GSH) como reductor ^{1,3,4}.



Existen amplias evidencias de que muchas de las reconocidas enfermedades animales y algunos de los problemas humanos asociados a deficiencia de selenio están causados directa o indirectamente por una disminución en los niveles de la glutatión peroxidasa ⁴. Es pues evidente que esta enzima, junto con la catalasa, la superóxido-dismutasa, la vitamina E y la glutatión-transferasa constituyen parte esencial del mecanismo de defensa celular frente al ataque de radicales libres y sistemas similares ⁴.

Más recientemente se han descubierto varias otras proteínas conteniendo selenio. Así, por ejemplo, se lo encuentra en una formiato dehidrogenasa, en una glicina reductasa y en una hidrolasa del ácido nicotínico, presentes en ciertas bacterias ^{1,3,5}. También en mamíferos se han detectado en los últimos años nuevas enzimas seleno-dependientes ³. Es muy poco lo que todavía se sabe acerca de todos estos sistemas, lo que hace aún más compleja e intrincada la acabada comprensión de la bioquímica de este elemento.

Tampoco está todavía bien comprendido el efecto que tiene la interacción del selenio con otros elementos-traza esenciales, aunque existen numerosos estudios recientes sobre el tema (ver por ejemplo ⁶ y las referencias allí citadas) Tanto el cobre como el cinc parecen tener un efecto inhibitorio sobre la absorción de selenio ^{1,6}; en cambio el cobalto parece potenciarla ⁷. En otros casos, ciertos biosistemas conteniendo selenio parecen poseer un notable efecto detoxificante frente a ciertos metales pesados como el mercurio o el cadmio ^{7,8}.

El nivel óptimo de selenio requerido para

mantener un balance adecuado de todos los sistemas biológicos que lo requieren parece estar, en el caso del Hombre, entre los 50 y 200 $\mu\text{g}/\text{día}$ ^{8, 9} y se lo obtiene, fundamentalmente, a través de la carne y los cereales.

Por otra parte, el contenido en selenio de diferentes alimentos varía grandemente en las diversas regiones del Globo ya que está, obviamente, asociado a la concentración del elemento en aguas y suelos y esa concentración puede variar enormemente de una región a otra.

Además, en muchos países altamente desarrollados se ha comenzado ya a suplementar con selenio la alimentación de animales domésticos y aún los suelos de cultivo. Un reciente y muy detallado estudio realizado en la ex-República Federal Alemana ¹⁰ mostró algunos aspectos sumamente interesantes en torno a toda esta problemática: la ingesta diaria de selenio en ese país está muy cerca del borde mínimo óptimo y es de unos 47 μg para los hombres y unos 35 μg para las mujeres; esta ingesta se origina esencialmente (en un 65%) en proteínas de origen animal, siendo la carne de cerdo la principal fuente de selenio para los alemanes. Las actuales leyes de ese país permiten la suplementación de alimento animal en hasta 500 $\mu\text{g}/\text{kg}$ de alimento y ésta es la razón de que la carne sea la principal fuente del elemento. Si esta suplementación no se realizara, se estima que la población vería reducida su ingesta diaria de selenio en unos 10-15 $\mu\text{g}/\text{día}$. La ingesta media de selenio en Alemania demostró ser ligeramente superior a la de Italia, Finlandia y Nueva Zelanda, similar a la de Bélgica y Francia pero bastante inferior a las registradas en Canadá, los EE.UU. de Norteamérica, Japón y Venezuela ¹⁰.

El mismo estudio demostró, también, que otros alimentos ricos en selenio son los huevos (especialmente la yema) y la carne de pescados ¹⁰. Asimismo, se suele aconse-

jar un mayor consumo de productos derivados de cereales pero con bajo grado de elaboración, riñón e hígado y frutos del mar, como forma de aumentar la disponibilidad de selenio ¹¹.

SELENIO, CANCER Y SIDA

El selenio ha sido claramente reconocido como un agente nutricional de protección anticancerígena de amplio espectro ¹². Es más: se lo ha llegado a considerar como el primer agente quimioterapéutico anticancerígeno moderno ¹². En diversas regiones del mundo se han podido establecer ya correlaciones claras entre la mortalidad por cáncer y la concentración de selenio en el medio o en la sangre, demostrándose que la mortandad disminuye marcadamente en regiones ricas en selenio.

Diversas experiencias con animales de laboratorio revelaron también que la suplementación con selenio por encima de los valores nutricionales inhibe en forma potente diversos tipos de cáncer ⁴. De todas maneras, en varios de estos estudios se ha llegado muchas veces a conclusiones poco claras y aún contradictorias por lo que el efecto antineoplásico del selenio está realmente muy lejos de ser comprendido cabalmente.

Recientemente se ha demostrado también que pacientes afectados por SIDA presentan claras evidencias de deficiencia de selenio, manifestada en bajos niveles del elemento en plasma y en eritrocitos, así como en una marcada disminución de la actividad de glutatión-peroxidasa ¹³. Estos resultados están en concordancia con el hecho de que el selenio es considerado por muchos autores como esencial para el mantenimiento de la respuesta inmune ¹⁴ y por lo tanto no es descabellado aceptar la idea de que los niveles de selenio de alguna manera puedan estar asociados con la propagación del virus del SIDA.

Estudios recientes han demostrado, asimismo, que la suplementación de selenio es bien tolerada por enfermos de SIDA y, posiblemente, pueda tener efectos benéficos para los mismos ¹⁴.

En este mismo orden de cosas es interesante mencionar que estudios realizados durante tres años en la República Popular China, con grandes grupos poblacionales, demostraron que la suplementación con selenio provoca una drástica reducción de casos de hepatitis ¹⁵, lo que sería una nueva valiosa prueba del mejoramiento de los sistemas de inmunidad humana a través de esta suplementación.

FORMAS DE SUPLEMENTACION DE SELENIO

Por lo expuesto hasta aquí queda claro que la suplementación con selenio puede ser altamente beneficiosa tanto para animales como para el Hombre. En el caso de la ganadería esta suplementación ha demostrado ser sumamente importante, de manera tal que la incorporación de selenio a la alimentación animal ha alcanzado una extensiva legalización a nivel mundial ³. En el caso del Hombre la suplementación no es sencilla, debido a que el rango de tolerancia y de concentración benéfica es sumamente restringido ³.

Algunos compuestos inorgánicos simples de selenio, tales como el SeO_2 , Na_2SeO_3 , Na_2SeO_4 o NaSeCN han demostrado ser fisiológicamente activos y pueden ser recomendados, en principio, para efectuar la suplementación ^{1,9}.

En el caso de suplementación a animales, la utilización de Na_2SeO_3 o Na_2SeO_4 ha demostrado ser la manera más económica y eficaz para reforzar la alimentación animal en regiones deficientes en selenio ^{16,17}.

En las suplementaciones humanas se han utilizado asimismo selenitos o seleniatos alcalinos, solubles en agua ¹. En estudios rea-

lizados en la República Popular China, el Na_2SeO_3 se mezclaba con la sal de mesa ¹⁵. En los EE.UU. de Norteamérica y Alemania se comercializan ya soluciones inyectables de Na_2SeO_3 y H_2SeO_3 ¹⁸ y en el primero de esos países se utilizan comprimidos de ciertas razas de levadura de cerveza cultivadas en medios ricos en selenio ⁹.

Asimismo, se ha realizado un gran número de estudios con compuestos orgánicos de selenio ^{1,19}, habiéndose notado efectos especialmente valiosos en el caso de la L(+) selenometionina.

Desde el punto de vista farmacológico parecen más adecuados los compuestos orgánicos de selenio que los inorgánicos ⁹. En primer lugar, el selenito y compuestos similares son bastante más tóxicos que los compuestos orgánicos de selenio. En segundo término, el selenio inorgánico tiende a reducirse a selenio elemental y aún a seleniuro, lo que lo inactivaría o causaría su pérdida durante la preparación de los alimentos suplementados. Finalmente, la oxidación de selenito a selenato, que suele ocurrir en ciertas circunstancias, puede originar efectos colaterales indeseados.

Por otro lado, la utilización de levaduras, en las que el selenio está presente en forma de compuestos orgánicos, ha demostrado excelente respuesta y tolerancia por parte de los organismos ⁹, lo mismo que la ya mencionada selenometionina. Esta última parece distribuirse en todo el organismo en forma más homogénea que las sales inorgánicas arriba citadas ^{17,18}.

Por otra parte, el Na_2SeO_3 es capaz de normalizar rápidamente la actividad enzimática de la glutatión-peroxidasa, pero no es retenido ni distribuido en forma tan eficiente como la selenometionina.

Algunos investigadores han utilizado con éxito la selenocistina como agente antineoplásico ²⁰ e incluso se han empleado variados compuestos de selenio en combinación

con radioterapia para el tratamiento de diversos tipos de cáncer ²⁰.

CONCLUSIONES Y PERSPECTIVAS

Parece adecuado terminar este artículo remarcando que los conocimientos que en años recientes se han logrado obtener en torno a las características y modo de acción de la glutatión-peroxidasa han ayudado a comprender las variadas patologías asociadas al déficit de selenio, ya que muchas de ellas se inician por degeneración oxidativa de membranas ³.

De todas formas, hay algunos desórdenes que todavía no han demostrado estar asociados en forma directa con la reducción en la actividad de la mencionada enzima. Evidentemente, se hace imprescindible avanzar rápidamente en el conocimiento de las otras selenoproteínas recientemente descubiertas y, eventualmente detectar nuevas especies de este tipo.

Síntomas agudos asociados a deficiencias de selenio son de esperar, ante todo, en regiones extremadamente escasas en selenio y con estructuras poblacionales pobres y socialmente atrasadas, cuya subsistencia

suele ser fuertemente dependiente de sus propias producciones, así como en el caso de poblaciones con dietas muy mal balanceadas. Asimismo, en el caso de pacientes sometidos a nutrición parenteral total, por períodos prolongados de tiempo, los riesgos parecen ser mayores ¹⁸ y merecen una preferente atención y controles continuados.

De todas formas tampoco puede descartarse la posibilidad de que, aún en sociedades altamente desarrolladas como las de países fuertemente industrializados, las deficiencias subagudas de selenio puedan llegar a producir daños permanentes en ciertos tejidos de difícil regeneración o no regenerables. Esta posibilidad sugiere la importancia y el interés de realizar investigaciones epidemiológicas que permitan establecer correlaciones entre deficiencia de selenio y algunas enfermedades de muy lento desarrollo ³.

AGRADECIMIENTOS. El autor es miembro de la Carrera del Investigador del CONICET, organismo al que agradece el constante y permanente apoyo a su labor.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Schamberger, R.J. (1984) "Selenium" en "Biochemistry of the Essential Ultratrace Elements" (E. Frieden, Ed.), Cap. 9, Plenum Press, New York
2. Stadtman, Th.C. (1974) *Science* 183: 915-22
3. Flohé, L., W. Strassburger y W.A. Günzler (1987) *Chem. unserer Zeit*. 21: 44-9
4. Schamberger, R.J. (1986) "Selenium Metabolism in Man and Animals" en "Frontiers in Bioinorganic Chemistry" (A.V. Xavier, Ed.), 153-9, Verlag Chemie, Weinheim
5. Odom, J.D. (1983) *Struct. Bonding* 54: 1-26
6. Combs, G.F., Q. Su, C.H. Liu y S.B. Combs (1986) *Biol. Trace Elem. Res.* 11: 51-64
7. Baran, E.J. (1984) "Química Bio-Inorgánica", Ed. FABA, La Plata
8. Einbrodt, H.J. y S. Michels (1984) "Selen" en "Metalle in der Umwelt" (E. Merian, Ed.), 541-554, Verlag Chemie, Weinheim

9. Schrauzer, G.N. y D.A. White (1978) *Bioinorg. Chem.* 8: 303-18
10. Oster, O. y W. Prellwitz (1989) *Biol. Trace Elem. Res.* 20: 1-14
11. Schrauzer, G.N. (1977) *Bioinorg. Chem.* 7: 359-65
12. Pung, A., Z. Mei y S.Y. Yu (1987) *Biol. Trace Elem. Res.* 14: 1-18
13. Dworkin, B.M., W.S. Rosenthal, G.P. Wormser, C. Weiss, M. Nunez, C. Loline y A. Herp. (1988) *Biol. Trace Elem. Res.* 15: 167-77
14. Olmsted, L., G.N. Schrauzer, M. Flores-Arce y J. Dowd (1989) *Biol. Trace Elem. Res.* 20: 59-65
15. Yu, S.Y., W.G. Li, Y.J. Zhu, W.P. Wu y Ch. Hou (1989) *Biol. Trace Elem. Res.* 20: 15-22
16. Van Vleet, J.F. (1980) *J. Amer. Veter. Med. Assoc.* 176: 321-30
17. Wolfram, S., E. Auliker y E. Scharrer (1986) *Biol. Trace Elem. Res.* 10: 293-306
18. v. Stockhausen, H.B. (1988) *Biol. Trace Elem. Res.* 15: 147-55
19. Schwarz, K., L.A. Porter y A. Fredga (1972) *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 192: 200-14
20. Batist, G. (1988) *Biol. Trace Elem. Res.* 15: 223-29