

## Inhibition of Proliferation and Growth of Multiple Myeloma Cells by Kanamycin Derivative through Up-regulation of Notch3-p53 Signaling Pathway

Lifang XIONG<sup>1</sup>, Yingli CHEN<sup>2</sup>, Fan WU<sup>3</sup>, Min CAO<sup>4</sup> & Ji CAO<sup>1\*</sup>

<sup>1</sup> Department of Hematology, The First Hospital of Nanchang, No. 128 Xiangshan North Road, Donghu District, Nanchang City, Jiangxi Province, China, 330008

<sup>2</sup> Department of Hematology Jiangxi provincial Children's Hospital, No. 122 Yangming Road, Donghu District, Nanchang City, Jiangxi Province, China, 330006

<sup>3</sup> Department of Anesthesiology Shenzhen Maternity and Child Healthcare Hospital, 2004 Hongli Road, Futian District, Shenzhen, Guangdong Province, China, 518028

<sup>4</sup> Department of Internal Medicine, Nanchang Hongdu Hospital of TCM, No. 264 Minde Road, Donghu District, Nanchang City, Jiangxi Province, China, 330008

**SUMMARY.** In the current study effect of kanamycin was investigated on multiple myeloma cell viability and underlying mechanism was also explored. The results demonstrated that kanamycin treatment of KMM-1 and KMS-11 cells inhibited cell proliferation in a concentration-dependent way. The clonogenic survival assay revealed a significant decrease in KMM-1 and KMS-11 cell colony formation on incubation with various concentrations of kanamycin. The transwell assay showed that compared to control cells, kanamycin incubation significantly reduced the invasion potential of KMM-1 and KMS-11 cells. The data from MTT assay showed that Bcl-2 (26 kDa) protein expression significantly decreased in KMM-1 and KMS-11 cells after incubation with kanamycin. Moreover, treatment of KMM-1 and KMS-11 cells with kanamycin led to a notable rise in the expression of Bax protein and cleaved caspase-3 in comparison to the control cells. The expression of Notch3 protein was also significantly reduced in KMM-1 and KMS-11 cells on incubation with 2.5  $\mu$ M concentration of kanamycin. In summary, kanamycin inhibits KMM-1 and KMS-11 multiple myeloma cell proliferation and suppresses clonogenic survival. It reduces invasiveness, targets Notch3 protein expression in KMM-1 and KMS-11 cells, increases the expression of pro-apoptotic and suppresses anti-apoptotic proteins. Therefore, kanamycin might be developed as a possible anticancer medication to treat multiple myeloma and needs to be investigated further.

**RESUMEN.** En el estudio actual se investigó el efecto de la kanamicina sobre la viabilidad de las células de mieloma múltiple y también se exploró el mecanismo subyacente. Los resultados demostraron que el tratamiento con kanamicina de células KMM-1 y KMS-11 inhibía la proliferación celular de forma dependiente de la concentración. El ensayo de supervivencia clonogénica reveló una disminución significativa en la formación de colonias de células KMM-1 y KMS-11 durante la incubación con diversas concentraciones de kanamicina. El ensayo Transwell mostró que, en comparación con las células de control, la incubación con kanamicina redujo significativamente el potencial de invasión de las células KMM-1 y KMS-11. Los datos del ensayo MTT mostraron que la expresión de la proteína Bcl-2 (26 kDa) disminuyó significativamente en las células KMM-1 y KMS-11 después de la incubación con kanamicina. Además, el tratamiento de células KMM-1 y KMS-11 con kanamicina condujo a un aumento notable en la expresión de la proteína Bax y la caspasa-3 escindida en comparación con las células de control. La expresión de la proteína Notch3 también se redujo significativamente en células KMM-1 y KMS-11 durante la incubación con una concentración de kanamicina de 2,5  $\mu$ M. En resumen, la kanamicina inhibe la proliferación de células de mieloma múltiple KMM-1 y KMS-11 y suprime la supervivencia clonogénica. Reduce la invasividad, se dirige a la expresión de la proteína Notch3 en las células KMM-1 y KMS-11, aumenta la expresión de proteínas proapoptóticas y suprime las proteínas antiapoptóticas. Por lo tanto, la kanamicina podría desarrollarse como un posible medicamento anticancerígeno para tratar el mieloma múltiple y debe investigarse más a fondo.

**KEY WORDS:** anti-cancer activity, cell signaling, multiple myeloma, natural products, notch receptors

\* Author to whom correspondence should be addressed. E-mails: 19841008caoji@163.com; jiyongxie.xph@gmail.com