

# Simulação do desenvolvimento de um tecido cancerígeno utilizando sistemas multiagentes

Henrique Torres Landin [1]

Jose Filipi Brito Souza [1]

Kauã Vinícius Ponte Aguiar [1]

*Universidade de Brasília [1]*

## Abstract

Multi-Agent Systems (MAS) provide a powerful approach to solving complex problems in dynamic environments by employing autonomous agents that interact to achieve individual or collective goals. This study presents an MAS application to simulate the behavior of human cells in health-related scenarios, focusing on normal, damaged, precancerous, and cancerous cells. The implementation uses the JADE platform to model and manage interactions between agents representing different cell types. An API was developed to integrate JADE results with an interactive front-end, enabling real-time visualization of cellular dynamics and a post-simulation graph showing the percentage distribution of each cell type. The results demonstrate the efficiency of the multi-agent approach in modeling cellular behavior, providing insights into emerging patterns and contributing to the analysis of complex biological systems. The proposed solution can be extended to other simulation contexts in the healthcare domain.

**Keywords:** Multi-Agent Systems, Simulation, Human Cells, JADE, Healthcare.

Os Sistemas Multiagentes (SMAs) fornecem uma abordagem poderosa para resolver problemas complexos em ambientes dinâmicos, utilizando agentes autônomos que interagem para atingir objetivos individuais ou coletivos. Este trabalho apresenta uma aplicação de SMA para simular o comportamento de células humanas em cenários de saúde, com foco em células normais, danificadas, pré-cancerosas e cancerosas. A implementação utiliza a plataforma JADE para modelar e gerenciar interações entre agentes que

representam diferentes tipos de células. Foi desenvolvida uma API para integrar os resultados do JADE com um front-end interativo, permitindo a visualização em tempo real da dinâmica celular e um gráfico pós-simulação exibindo a distribuição percentual de cada tipo de célula. Os resultados demonstram a eficiência da abordagem multiagente na modelagem do comportamento celular, fornecendo insights sobre padrões emergentes e contribuindo para a análise de sistemas biológicos complexos. A solução proposta pode ser estendida a outros contextos de simulação na área da saúde.

**Palavras-chave:** Sistemas Multiagentes, Simulação, Células Humanas, JADE, Saúde.

## 1 Introdução

O câncer é uma doença caracterizada pelo crescimento anormal de células, que podem invadir outros tecidos ou comprimir regiões vitais. De acordo com dados da Organização Mundial de Saúde (OMS), estima-se que cerca de 9,6 milhões de pessoas morreram devido ao câncer, classificando esta doença como a segunda que mais mata no mundo. O tratamento da doença e o prognóstico de recuperação dependem de diversos fatores, sendo a detecção precoce fundamental para redução da mortalidade. Visando este aspecto, o projeto desenvolvido propõe utilizar-se de parâmetros relacionados ao desenvolvimento do câncer associado ao paradigma computacional de sistemas multiagentes (SMA) para produzir uma simulação das células e quantificar dados relativos aos danos nas células ao longo do tempo, buscando assim uma visão de como o câncer pode progredir.

## 2 Metodologia

### 2.1 Classificação da pesquisa

Esta pesquisa, de abordagem qualitativa, foca na compreensão da evolução de tecidos cancerígenos

por meio do paradigma de sistemas multiagentes, utilizando análise interpretativa para construir conhecimento. Classificada como pesquisa básica, visa ampliar conceitos sem aplicações práticas imediatas. Com objetivos exploratórios, investiga o uso de sistemas multiagentes para modelar e simular a evolução celular. Metodologicamente, adota a pesquisa-ação, com envolvimento ativo dos pesquisadores na criação de uma simulação computacional representativa do comportamento celular.

## 2.2 Strings de busca

Para a coleta do material teórico necessário ao desenvolvimento deste estudo, foram realizadas buscas na base de dados Google Scholar utilizando diferentes strings de busca. Os resultados obtidos foram os seguintes:

A string *Probabilidade AND cancer* resultou em 53.200 artigos encontrados. Utilizando a combinação *Development AND cancer*, foram retornados 6.240.000 artigos. Para a string *MAS AND cancer AND simulations*, foram encontrados 41.600 artigos, enquanto a combinação *MAS AND cancer AND probability* resultou em 103.000 artigos. Por fim, a string *Sistemas AND multiagentes AND implementation* apresentou 4.430 resultados.

## 2.3 Requisitos de seleção

Os critérios estabelecidos para a seleção dos artigos foram definidos com base em aspectos qualitativos e quantitativos, garantindo a relevância e adequação ao tema proposto. Estes critérios são detalhados a seguir:

**Relevância ao Tema Proposto.** Foram priorizados artigos que abordam diretamente o tema do estudo ou apresentam contribuições significativas para seu entendimento. A análise inicial consistiu na leitura do resumo e do sumário para identificar a conexão dos trabalhos com o escopo da pesquisa.

**Conteúdo Didático e Clareza.** Os artigos selecionados ofereceram explicações claras e acessíveis, adequadas ao nível de compreensão dos pesquisadores. Trabalhos com linguagem excessivamente técnica ou conceitos avançados sem a devida contextualização foram excluídos.

**Contribuições Numéricas e Dados Relevantes.** Foi dada preferência a artigos que apresentassem dados empíricos, gráficos ou tabelas que enriquecessem o embasamento teórico ou prático do es-

tudo. Trabalhos exclusivamente teóricos, sem suporte empírico, foram priorizados para exclusão.

**Disponibilidade no Idioma Português.** A seleção priorizou artigos em português para garantir o pleno entendimento por todos os integrantes do grupo. Artigos em inglês foram considerados apenas quando apresentaram informações indispensáveis e ausentes em outras fontes.

**Estrutura e Organização.** Artigos com sumários claros e bem organizados foram preferidos, facilitando a identificação e extração do conteúdo relevante para o estudo.

## 2.4 Desenvolvimento ágil

Para o desenvolvimento do projeto foram adotadas práticas do scrum, com reuniões semanais feitas em sala e desenvolvimento iterativo através das discussões. Em complemento, o alinhamento do grupo também foi realizado através reuniões no discord e o uso de aplicativos de mensagens para acompanhamento do trabalho.

## 2.5 Ferramentas

O desenvolvimento do projeto fez uso de ferramentas específicas para atender às diferentes etapas do processo. Abaixo estão descritas as ferramentas empregadas:

- **Visual Studio Code (VSCode):** Utilizado como editor de código para escrever e organizar o código-fonte do projeto.
- **JADE (Java Agent Development Framework):** Adotado para implementar os agentes do sistema multiagente, fornecendo suporte para a comunicação e interação entre eles.
- **Git:** Empregado para controle de versão e compartilhamento de código, permitindo a coordenação entre os membros da equipe e o rastreamento das alterações realizadas no projeto.
- **Eclipse IDE:** Utilizado no desenvolvimento das partes relacionadas ao JADE, devido à sua compatibilidade com o framework e suporte para projetos Java.
- **Node.js:** Utilizado para executar a API do back-end do projeto, permitindo a

manipulação de dados e a interação com o front-end.

- **Angular:** Empregado para o desenvolvimento do front-end, permitindo a construção da interface de usuário e a integração com o back-end.

### 3 Desenvolvimento

#### 3.1 O que é e como se forma um câncer?

O câncer é uma doença caracterizada pelo crescimento desordenado de células anormais, que perdem a capacidade de controlar sua divisão e morte programada. Essas células podem formar massas chamadas tumores, que podem ser benignos ou malignos. Tumores malignos possuem a capacidade de invadir tecidos adjacentes e, em alguns casos, espalhar-se para outras partes do corpo por meio da corrente sanguínea ou do sistema linfático, em um processo conhecido como metástase.

A formação do câncer ocorre quando alterações genéticas (mutações) em genes específicos, como os oncogenes e genes supressores de tumor, comprometem os mecanismos que regulam o ciclo celular. Essas alterações podem ser causadas por fatores externos, como exposição a substâncias químicas, radiação e vírus, ou por predisposições genéticas. O acúmulo dessas mutações ao longo do tempo leva ao desenvolvimento de células com características malignas, contribuindo para o surgimento da doença.

#### 3.2 Sistema multiagente

A simulação de tecidos cancerígenos foi desenvolvida utilizando o paradigma de *sistemas multiagentes*, onde cada agente representa uma célula individual. Cada célula pode alternar entre quatro estados distintos: **Normal**, **Danificada**, **Pré-cancerígena** e **Cancerígena**. Foram abstraídos os seguintes comportamentos celulares:

- **Apoptose:** Processo pelo qual a célula realiza a sua própria morte, eliminando células defeituosas, supérfluas ou anormais;
- **Divisão celular:** Comportamento principal da simulação, onde uma célula se divide em duas, permitindo a evolução de estado;
- **Reparo:** Processo em que a célula identifica e corrige danos em seu DNA.

Para modelar o comportamento das células, foi implementado o padrão de projeto *State*, no qual a classe abstrata **CellType** define os comportamentos mencionados (apoptose, divisão e reparo) e mantém variáveis importantes para a simulação:

- Estado celular;
- Capacidade de reparo;
- Predisposição genética;
- Geração;
- Propensão de apoptose.

Estes conceitos podem ser vistos no trecho de código abaixo:

---

```
package CellTypes;
import java.util.Random;
import jade.core.Agent;

public abstract class CellType {
protected ECellState cellState = ECellState.Normal;
protected int repairCapability = 0;
protected int genPredisposition = 10;
protected int generation = 0;
protected int apoptosePropotion = 1;
public CellType(int generation,int genPredisposition)
this.generation = generation;
this.genPredisposition = genPredisposition;
}
public boolean apoptose(Agent a) {
final Random random = new Random();
int randomNumber = random.nextInt(99) + 1;
if (randomNumber <= apoptosePropotion) {
a.doDelete();
return true;
}
return false;
}
public boolean repair(Agent a) {
return false;
}
public ECellState chooseCell() {
final Random random = new Random();
int random = random.nextInt(99) + 1;
if(generation > 5 && random <= genPredisposition) {
return ECellState.Damaged;
}
return cellState;
}
public ECellState getcellState() {
return cellState;
}
public int getGenPredisposition() {
return genPredisposition;
}
public int getGeneration() {
return generation;
}
protected void setcellState(ECellState state) {
cellState = state;
}
}
```

---

As classes `NormalCell`, `DamagedCell`, `PreCancerousCell` e `CancerousCell` herdam de `CellType` e implementam os comportamentos de forma específica. A evolução dos estados é controlada pelo comportamento de divisão celular.

No estado **Normal**, a célula realiza a apoptose com uma tentativa dentro de um período aleatório entre 1 e 99001 ms, mas com apenas 1% de chance de sucesso. Já no comportamento de divisão celular, esta ocorre em um período entre 1 e 10001 ms, com a evolução do estado sendo determinada pela predisposição genética e pela geração da célula. No entanto, a célula normal não realiza reparo de DNA.

No estado **Danificada**, a célula apresenta comportamento semelhante ao estado normal para apoptose e divisão celular. Porém, ao contrário da célula normal, ela pode tentar realizar o reparo do DNA em um período entre 1 e 99001 ms, com 1% de chance de sucesso.

No estado **Pré-cancerígena**, a célula segue o mesmo padrão para apoptose e reparo do DNA que o estado danificado. Quanto à divisão celular, esta também ocorre no período entre 1 e 10001 ms, com a evolução dependendo da predisposição genética.

No estado **Cancerígena**, a célula se comporta de forma distinta. Ela não realiza apoptose nem reparo de DNA. Entretanto, a divisão celular ocorre de maneira acelerada, em um intervalo de tempo aleatório entre 500 e 10001 ms.

### Controle da Evolução Celular

A evolução das células na simulação é gerenciada pela estrutura de dados `ConcurrentLinkedQueue`, que armazena todas as células vivas de maneira assíncrona. Variáveis como `agentCount` e `MAX_AGENTS` controlam o número de agentes vivos e o limite máximo de agentes na simulação. Quando o limite máximo é atingido, indivíduos da geração atual são selecionados para reproduzir a próxima geração com base em sua aptidão (Abougarair, 2023).

A aptidão é definida considerando a idade das células, sendo que células mais jovens tendem a ser normais e menos problemáticas, aproximando-se do ponto inicial da simulação. Esse processo de corte ocorre durante a função de divisão celular. Quando o tempo de simulação definido é

alcançado, o sistema é finalizado, e um relatório detalhado sobre a simulação é gerado.

## 4 Resultados

A simulação do desenvolvimento de um tecido cancerígeno utilizando sistemas multiagentes foi conduzida com o objetivo de observar a evolução das células nos diferentes estados: Normal, Danificada, Pré-cancerígena e Cancerígena.

A seguir, apresentamos um exemplo de como é a interface do projeto, enquanto a simulação está rodando.

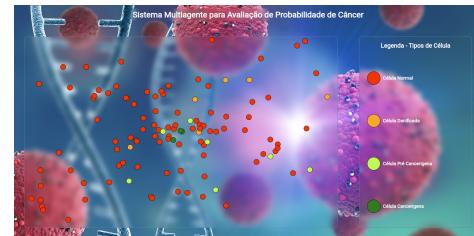


Figura 1: Simulação em andamento.

Após o término da simulação, podemos visualizar os resultados sobre os respectivos tipos de células.



Figura 2: Resultados da simulação.

Além disso, é possível gerar gráficos que ilustram de maneira visual os resultados obtidos na simulação.



Figura 3: Resultados da simulação em forma de gráfico.

Por fim, foram realizadas dez simulações utilizando valores de parâmetros para o modelo, baseados em estudos publicados que investigam o

desenvolvimento e a progressão do câncer em populações de células ao longo do tempo (Brennenstuhl et al., 2007), tendo como base o câncer colorretal. Para os estados iniciais, definiu-se uma probabilidade de 1% para que uma célula normal avançasse para o estado danificado e 1% para que uma célula danificada progredisse para o próximo nível de dano. Para o terceiro estado (células pré-cancerosas), essa probabilidade foi estabelecida em 3%. Devido a limitações de hardware, não foi possível completar a simulação do modelo ideal, que abrangeia cinco anos de progressão das divisões celulares. No entanto, foram conduzidas simulações com um ano de progressão, cujos resultados estão apresentados na imagem 4.

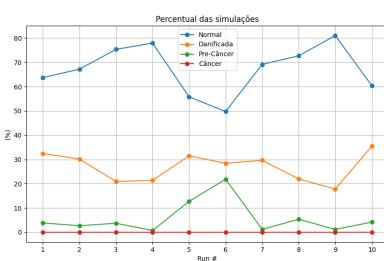


Figura 4: Gráfico de percentual das 10 simulações

## 5 Conclusão

Este estudo demonstrou a viabilidade de utilizar o paradigma de sistemas multiagentes para simular a evolução de tecidos cancerígenos, contribuindo para o entendimento dos processos celulares envolvidos. A pesquisa qualitativa, de caráter exploratório, permitiu a análise e o desenvolvimento de uma simulação que aborda aspectos essenciais da biologia do câncer, como a divisão celular, a apoptose e o reparo do DNA. A abordagem utilizada proporcionou uma compreensão mais aprofundada do comportamento celular em um contexto de modelagem computacional, destacando a importância dos sistemas multiagentes na simulação de processos biológicos complexos.

## 6 Trabalhos Futuros

Como trabalhos futuros, propõe-se a incorporação de métodos probabilísticos mais avançados, como cadeias de Markov e redes Bayesianas, para melhorar a modelagem das transições entre diferentes estados celulares. A inclusão dessas abordagens possibilitaria uma representação mais realista das probabilidades associadas à progressão

do câncer, permitindo simulações mais precisas e alinhadas com modelos biológicos observados empiricamente.

Além disso, a implementação de formulários interativos poderia facilitar a parametrização do modelo, permitindo ajustes dinâmicos durante as simulações. Outra extensão promissora seria a utilização de lógica nebulosa para inferir probabilidades associadas ao desenvolvimento do câncer com base em fatores de predisposição genética e ambiental. Essa abordagem permitiria incorporar incertezas e variáveis imprecisas ao modelo, tornando a simulação mais flexível e representativa da complexidade inerente aos processos biológicos.

## 7 Trabalhos Relacionados

A modelagem computacional de sistemas biológicos tem sido amplamente explorada para a compreensão de doenças complexas, como o câncer. O trabalho de Tatari et al. (2012) propõe um sistema multiagente probabilístico baseado em lógica nebulosa para avaliação de risco de câncer de mama.

O modelo apresentado por Tatari et al. busca classificar pacientes em grupos de alto ou baixo risco com base em fatores probabilísticos e fuzzy, permitindo ajustes em planos de seguro e ações preventivas. No entanto, sua abordagem se concentra na avaliação de risco individual, sem modelar explicitamente a evolução do câncer ao longo do tempo ou a interação celular em um ambiente dinâmico.

Apesar das diferenças, há pontos de convergência entre os trabalhos. Ambos utilizam sistemas multiagentes e técnicas probabilísticas para representar aspectos do câncer, e a inclusão de lógica nebulosa poderia aprimorar a inferência sobre a progressão tumoral.

## References

- Ahmed Abougarair. 2023. *Artificial pancreas control using optimized fuzzy logic based genetic algorithm*. *International Journal of Robotics and Automation*, 9:89–97.
- T. E. Gerhardt e D. T. Silveira. *Métodos de Pesquisa*. Plageder. Série Educação a Distância - UFRGS. Disponível em: <https://books.google.com.br/books?id=dRuzRyEIzmkC>.
- Organização Pan-Americana da Saúde. *Câncer*. Organização Pan-Americana da Saúde. Dis-

ponível em: <https://www.paho.org/pt/topicos/cancer>. Acesso em: 26 jan. 2025.

Aline Rodrigues Amorim. *Genética do Câncer*. Monografia apresentada à Faculdade de Ciências da Saúde. Orientação: Cláudio Henrique Cerri e Silva (FACS-UniCEUB). Brasília, 2002.

André Filipe de Moraes Batista. *Manual Complementar do Projeto de Pesquisa: Sistemas Multagentes na Construção de um Middleware para Suporte a Ambientes Computacionais*. Orientação: Profa. Dra. Maria das Graças Bruno Marietto. Santo André, 2008.

Niko Beerenwinkel, Tibor Antal, David Dingli, Arne Traulsen, Kenneth W. Kinzler, Victor E. Velculescu, Bert Vogelstein e Martin A. Nowak. *Genetic progression and the waiting time to cancer*. Program for Evolutionary Dynamics, Harvard University, Cambridge, MA, USA; Ludwig Center and Howard Hughes Medical Institute, Sidney Kimmel Comprehensive Cancer Center at Johns Hopkins, Baltimore, MD, USA.

Jane W. Liang, Gregory E. Idos, Christine Hong, Stephen B. Gruber, Giovanni Parmigiani e Danielle Braun. *Statistical methods for Mendelian models with multiple genes and cancers*. Department of Biostatistics, Harvard T.H. Chan School of Public Health, Boston, MA, USA; Department of Data Science, Dana-Farber Cancer Institute, Boston, MA, USA; Center for Precision Medicine, City of Hope, Duarte, CA, USA.

Farzaneh Tatari, Mohammad-R. Akbarzadeh-T, Ahmad Sabahi. *Fuzzy-probabilistic multi agent system for breast cancer risk assessment and insurance premium assignment*. Journal of Biomedical Informatics, Volume 45, Issue 6, 2012, Pages 1021-1034. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jbi.2012.05.004>.