

Reivindicaciones:

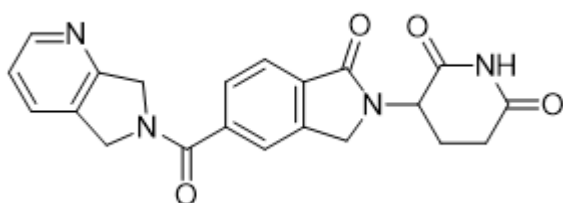
1. Un polipéptido diseñado por ingeniería que comprende un dominio de degradación, en donde el dominio de degradación comprende la secuencia de aminoácidos $FCX_1X_2CGX_3X_4$ (SEC ID NO: 1), en donde:
 - X_1 se selecciona de asparagina, aspartato, glicina, glutamina, metionina, histidina, triptófano, isoleucina, arginina, leucina, valina, treonina y fenilalanina.
 - X_2 se selecciona de glutamina, arginina, histidina, leucina, fenilalanina, tirosina, triptófano, isoleucina, valina y metionina,
 - X_3 se selecciona de alanina, serina, cisteína, arginina, leucina, isoleucina, metionina y glicina, y
 - X_4 se selecciona de serina, metionina, lisina, isoleucina, valina, histidina, glutamina, arginina, fenilalanina y triptófano.
2. El polipéptido diseñado por ingeniería de acuerdo con la reivindicación 1, en donde:
 - X_1 se selecciona de asparagina, glutamina, metionina, histidina, triptófano, isoleucina, arginina, leucina, valina, treonina y fenilalanina.
 - X_2 se selecciona de glutamina, arginina, histidina, leucina, fenilalanina, tirosina, triptófano, isoleucina y metionina,
 - X_3 se selecciona de alanina, serina, cisteína y glicina, y
 - X_4 se selecciona de serina, metionina, histidina, glutamina, arginina, fenilalanina y triptófano.
3. El polipéptido diseñado por ingeniería de acuerdo con la reivindicación 1 o reivindicación 2, en donde el dominio de degradación comprende la secuencia de aminoácidos $FCX_1X_2CGX_3X_4X_5$ (SEC ID NO: 2), en donde:
 - X_5 se selecciona de fenilalanina, triptófano, metionina, arginina, histidina, leucina, tirosina, cisteína y glutamina.
4. El polipéptido diseñado por ingeniería de acuerdo con la reivindicación 3, en donde X_5 se selecciona de fenilalanina, triptófano, metionina, arginina, histidina, leucina, tirosina y glutamina.
5. El polipéptido diseñado por ingeniería de acuerdo con la reivindicación 3 o reivindicación 4, en donde X_5 se selecciona de fenilalanina, triptófano, metionina, leucina, tirosina y glutamina.
6. El polipéptido diseñado por ingeniería de acuerdo con la reivindicación 3, en donde X_5 es fenilalanina.
7. El polipéptido diseñado por ingeniería de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en donde X_1 es asparagina.

8. El polipéptido diseñado por ingeniería de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en donde X_2 es glutamina.
9. El polipéptido diseñado por ingeniería de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en donde X_3 es alanina o serina.
10. El polipéptido diseñado por ingeniería de acuerdo con la reivindicación 9, en donde X_3 es alanina.
11. El polipéptido diseñado por ingeniería de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, en donde X_4 es serina.
12. El polipéptido diseñado por ingeniería de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el dominio de degradación comprende la secuencia de aminoácidos FCNQCGAS (SEC ID NO: 3).
13. El polipéptido diseñado por ingeniería de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, en donde el dominio de degradación comprende al menos un dominio tipo dedos de zinc.
14. El polipéptido diseñado por ingeniería de acuerdo con la reivindicación 13, en donde el dominio de degradación comprende dos dominios tipo dedos de zinc.
15. El polipéptido diseñado por ingeniería de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, en donde al menos uno o cada dominio tipo dedos de zinc comprende independientemente una secuencia de aminoácidos que es al menos 85 %, al menos 90 % o al menos 95 % idéntica a una secuencia de aminoácidos seleccionada a partir de las SEC ID NO: 20 a 47 y 58.
16. El polipéptido diseñado por ingeniería de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-15, en donde el dominio de degradación comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos 85%, al menos 90% o al menos 95% idéntica a los dedos de zinc 2 (ZNF2) de Ikaros, Helios, Aiolos o Eos humano.
17. El polipéptido diseñado por ingeniería de acuerdo con la reivindicación 16, en donde el dominio de degradación comprende un segundo dominio tipo dedos de zinc, en donde el segundo dominio tipo dedos de zinc es idéntico en al menos un 85 %, al menos un 90 % o al menos un 95 % a los dedos de zinc 1 (ZNF1) o ZNF3 de Ikaros, Helios, Aiolos o Eos humano.
18. El polipéptido diseñado por ingeniería de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 17, en donde el dominio de degradación comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos 85 %, al menos 90 % o al menos 95 % idéntica a los dedos de zinc 2 (ZNF2) y a los dedos de zinc 3 (ZNF3) de Ikaros, Helios, Aiolos o Eos humano.
19. El polipéptido diseñado por ingeniería de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 18, en donde el dominio de degradación comprende una secuencia de aminoácidos que es al

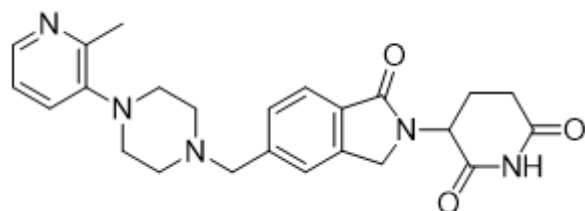
- menos un 85 %, al menos un 90 % o al menos un 95 % idéntica a una secuencia de aminoácidos seleccionada a partir de las SEC ID NO: 21, 27, 32 y 38.
20. El polipéptido diseñado por ingeniería de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 19, en donde el dominio de degradación comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos un 85 %, al menos un 90 % o al menos un 95 % idéntica a una secuencia de aminoácidos seleccionada a partir de las SEC ID NO: 15, 60, 61 y 62.
21. El polipéptido diseñado por ingeniería de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 20, en donde el dominio de degradación comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos un 85 %, al menos un 90 % o al menos un 95 % idéntica a una secuencia de aminoácidos seleccionada a partir de las SEC ID NO: 6, 63, 64 y 65.
22. El polipéptido diseñado por ingeniería de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 21, en donde el dominio de degradación comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada de:
- GERPFFCX₁X₂CGX₃X₄X₅TQKGNLLRHIKLHSGEKPFKCHLCNYACRRRDALTGHLRTHS (SEC ID NO: 5);
- GERPFFCX₁X₂CGX₃X₄X₅TQKGNLLRHIKLHSGEKPFKCPFCSYACRRRDALTGHLRTHS (SEC ID NO: 66);
- GERPFFCX₁X₂CGX₃X₄X₅TQKGNLLRHIKLHTGEKPFKCHLCNYACQRRDALTGHLRTHS (SEC ID NO: 67); y
- GERPFFCX₁X₂CGX₃X₄X₅TQKGNLLRHIKLHSGEKPFKCPFCNYACRRRDALTGHLRTHS (SEC ID NO: 68).
23. El polipéptido diseñado por ingeniería de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 22, en donde el dominio de degradación comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada de:
- GERPFFCNQCGASFTQKGNLLRHIKLHSGEKPFKCHLCNYACRRRDALTGHLRTHS (SEC ID NO: 7);
- GERPFFCNQCGASFTQKGNLLRHIKLHSGEKPFKCPFCSYACRRRDALTGHLRTHS (SEC ID NO: 69);
- GERPFFCNQCGASFTQKGNLLRHIKLHTGEKPFKCHLCNYACQRRDALTGHLRTHS (SEC ID NO: 70); y
- GERPFFCNQCGASFTQKGNLLRHIKLHSGEKPFKCPFCNYACRRRDALTGHLRTHS (SEC ID NO: 71).
24. El polipéptido diseñado por ingeniería de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 23, en donde el polipéptido diseñado se ubiquitina en presencia de un agente de degradación,

en donde el agente de degradación es una molécula pequeña que se une al dominio de degradación.

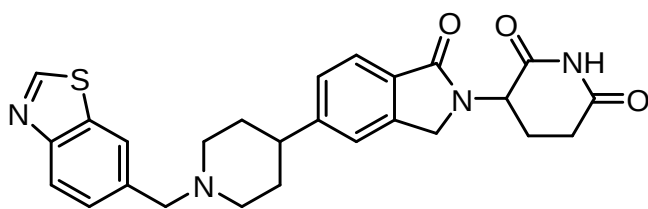
25. El polipéptido diseñado por ingeniería de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 24, en donde el polipéptido diseñado se degrada en presencia de un agente de degradación, en donde el agente de degradación es una molécula pequeña que se une al dominio de degradación.
26. El polipéptido diseñado por ingeniería de acuerdo con la reivindicación 24 o la reivindicación 25, en donde el agente de degradación también se une a cereblon.
27. El polipéptido diseñado por ingeniería de acuerdo con la reivindicación 26, en donde el agente de degradación media un complejo que comprende el dominio de degradación, el agente de degradación y el cereblon.
28. El polipéptido diseñado por ingeniería de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 24 a 27, en donde el agente de degradación es un compuesto seleccionado de:



,



,



,

y tautómeros de los mismos, sales farmacéuticamente aceptables de los mismos y sales farmacéuticamente aceptables de tautómeros de los mismos.

29. El polipéptido diseñado por ingeniería de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 24 a 28, en donde el polipéptido diseñado se ubiquitina y/o degrada en una célula en presencia del agente de degradación.
30. El polipéptido diseñado por ingeniería de acuerdo con la reivindicación 29, en donde la célula está *in vitro*.

31. El polipéptido diseñado por ingeniería de acuerdo con la reivindicación 29, en donde la célula está *in vivo*.
32. El polipéptido diseñado por ingeniería de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 31, en donde el polipéptido diseñado es sustancialmente citoplásmico o nuclear en una célula, o en donde el polipéptido diseñado comprende un dominio transmembrana.
33. El polipéptido diseñado por ingeniería de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 32, en donde el dominio de degradación se fusiona con, o se localiza dentro de, una proteína endógena.
34. El polipéptido diseñado por ingeniería de acuerdo con la reivindicación 33, en donde la proteína endógena es una proteína de mamífero.
35. El polipéptido diseñado por ingeniería de acuerdo con la reivindicación 33, en donde la proteína endógena es una proteína humana.
36. El polipéptido diseñado por ingeniería de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 33 a 35, en donde la proteína endógena es PRDM1, TGFBR2, CASP8, CBLB, CD5, CISH, CGKA, DGKz, MAP4K1, ARID2, BACH2, CHX37, KLF2, KLF3, KLF6, MAF, SIGLEC9, TOX, ZBTB32, PTPN2, AKT1, PIK3CD, MT1E, MT2A, CSK, ITK, PAG1, PDCD4, ZC3H12A, DNMT1, DNMT3A, PRBM1, STK4, TET2, BNIP3, FAS, CBL, BGAT5, RNF128, STK17B, TRIB1, TXNIP, UBASH3A, BATF, FLI1, IKZF1, IKZF2, IRF4, NFATC1, NR4A1, MAP2K1, MAP2K2, MAP4K4, PPARGC1A, RELB, TMEM173, USP10, MT1A, miembros de la familia PP2A, RASA2, NR4A2, NR4A3, AHR, CD70, LHALS1, SOCS1, SOCS2, SOCS3, TAZ, USP21 o YAP1.
37. El polipéptido diseñado por ingeniería de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 33 a 36, en donde la actividad biológica de la proteína endógena se retiene sustancialmente en el polipéptido diseñado por ingeniería.
38. El polipéptido diseñado por ingeniería de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 37, en donde el polipéptido diseñado por ingeniería comprende un dominio transmembrana.
39. El polipéptido diseñado por ingeniería de acuerdo con la reivindicación 38, en donde el dominio transmembrana es el dominio transmembrana de una proteína seleccionada de la cadena alfa del receptor de células T, la cadena beta del receptor de células T, la cadena zeta del receptor de células T, CD28, CD3s, CD45, CD4, CD5, CD8, CD9, CD16, CD22, CD33, CD37, CD64, CD80, CD86, CD134, CD137, CD154, ICOS, TIM3, LAB3, TIGIT, PD1 o CTLA4.
40. El polipéptido diseñado por ingeniería de acuerdo con la reivindicación 38 o la reivindicación 39, en donde el polipéptido diseñado comprende un dominio extracelular, un dominio transmembrana y un dominio intracelular.

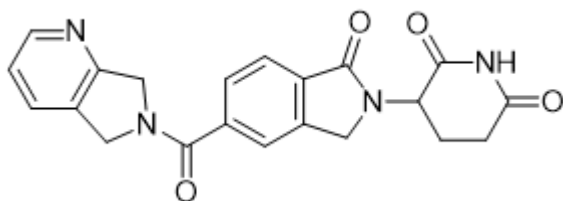
41. El polipéptido diseñado por ingeniería de acuerdo con la reivindicación 40, en donde el dominio extracelular comprende un ligando, un dominio de unión a ligando o un dominio de unión a antígeno.
42. El polipéptido diseñado por ingeniería de acuerdo con la reivindicación 41, en donde el dominio extracelular comprende un dominio de unión a antígeno.
43. El polipéptido diseñado por ingeniería de acuerdo con la reivindicación 42, en donde el dominio de unión a antígeno se une a un antígeno cancerígeno.
44. El polipéptido diseñado por ingeniería de acuerdo con la reivindicación 42 o la reivindicación 43, en donde el dominio de unión a antígeno se une a un antígeno seleccionado de 4-1BB, 5T4, 8H9, B7-H6, antígeno de adenocarcinoma, a-fetoproteína, antígeno de maduración de células B (BCMA), BAFFR, células de linfoma B, antígeno C242, CA9, antígeno carcinoembrionario, CA-125, anhidrasa carbónica 9 (CA-IX), CCR4, CD3, CD4, CD19, CD20, CD22, CD23 (receptor de IgE), CD28, CD30 (T FRSF8), CD33, CD38, CD40, CD44v6, CD44v7/8, CD51, CD52, CD56, CD70 CD74, CD80, CD123, CD152, CD171, CD200, CD221, CE7, CEA, C-MET, CLAUDIN6, CLAUDIN18.3, CNT0888, CTLA-4, DRS, EpCAM, ErbB2, ErbB3/4, EGFR, EGFR γ III, EphA2, EGP2, EGP40, FAP, AchR fetal, dominio B extra de fibronectina, receptor de folato a, receptor de folato 1, G250/CAIX, GD2, GD3, glicoproteína 75, GP MB, HER2/neu, HGF, HLA-AI, HLA-A2 NY-ESO-1, HMW-MAA, quinasa del receptor del factor de dispersión humano, receptor IGF-1, IGF-I, IgG1, IL-6, IL-13, receptor α 2 de IL-13, receptor α de IL-11, receptor I del factor de crecimiento tipo insulina, integrina α 5 β 1, integrina α v β 3, cadena ligera kappa, L1-CAM, cadena ligera lambda, Lewis Y, mesotelina, MORAb-009, MS4A1, MUC1, MUC1 6, mucina CanAg, NCAM, ácido N-glicolilneuramínico, ligandos NKG2D, NPC-IC, PDGF-R α , PDL192, fosfatidilserina, antígeno prostático específico del cáncer (PSCA), células de carcinoma prostático, PSMA, PSC1, RANKL, RON, ROR1, SCH 900105, SDC1, SLAMF7, spl7, TAG72, tenascina C, TGF β 2, TGF- β 3, TL1A, TRAIL-R1, TRAIL-R2, antígeno tumoral CTAA16.88, UPK1B, VEGF-A, receptores de VEGF, VEGFR1, VEGFR2, TEM1, TEM8 y/o vimentina.
45. El polipéptido diseñado por ingeniería de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 42 a 44, en donde el dominio de unión a antígeno comprende una región variable de cadena pesada de anticuerpo y una región variable de cadena ligera de anticuerpo.
46. El polipéptido diseñado por ingeniería de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 42 a 45, en donde el dominio de unión a antígeno comprende un scFv.

47. El polipéptido diseñado de cualquiera de las reivindicaciones 42 a 44, en donde el dominio de unión a antígeno comprende un dominio de unión a antígeno de anticuerpo de dominio único.
48. El polipéptido diseñado por ingeniería de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 42 a 47, en donde el dominio intracelular comprende al menos un dominio coestimulador.
49. El polipéptido diseñado por ingeniería de acuerdo con la reivindicación 48, en donde el dominio intracelular comprende dos dominios coestimuladores.
50. El polipéptido diseñado por ingeniería de acuerdo con la reivindicación 48 o la reivindicación 49, en donde al menos un dominio coestimulador es un dominio coestimulador de una proteína receptora seleccionada de 4-1BB (CD137), CD28, OX40, un receptor activador de células K, BTLA, un receptor de ligando Toll, CD2, CD7, CD27, CD30, CD40, CDS, ICAM-L LFA-1 (CD1 la/CD18), B7-H3, CDS, ICAM-1, ICOS (CD278), RANK, GITR, BAFFR, LIGHT, HVEM (LIGHTR), KIRDS2, SLAMF7, Kp80 (KLRP1), Kp44, Kp30, Kp46, CD 19, CD4, CD8a, CD8p, IL2Rp, IL2Ry, IL7Ra, ITGA4, VLA1, CD49a, ITGA4, IA4, CD49D, ITGA6, VLA-6, CD49f, ITGAD, CD1 ld, ITGAE, CD103, ITGAL, CD1 la, LFA-1, ITGAM, CD1 lb, ITGAX, CD1 lc, ITGB 1, CD29, ITGB2, IL15Ra, IL7R, CD18, CD132, LFA-1, ITGB7, KG2D, KG2C, T FR2, TRANCE/RA KL, DNAM1 (CD226), SLAMF4 (CD244, 2B4), CD84, CD96 (táctil), CEACAM1, CRT AM, Ly9 (CD229), CD 160 (BY55), PSGL1, CD 100 (SEMA4D), CD69, SLAMF6 (NTB-A, Lyl08), SLAM (SLAMF1, CD 150, IPO-3), BLAME (SLAMF8), SELPLG (CD 162), LTBR, LAT, GADS, SLP-76, PAG/Cbp, CD19a, DAP10, DAP 12, un ligando de CD83, una molécula MHC de clase I, una proteína receptora de TNF, una proteína de tipo inmunoglobulina, un receptor de citoquinas, una integrina y/o una molécula de activación linfocítica de señalización.
51. El polipéptido diseñado por ingeniería de acuerdo con la reivindicación 48 o la reivindicación 49, en donde el polipéptido diseñado por ingeniería comprende un dominio coestimulador 4-1BB.
52. El polipéptido diseñado por ingeniería de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 40 a 51, en donde el dominio intracelular comprende al menos un dominio de señalización.
53. El polipéptido diseñado por ingeniería de acuerdo con la reivindicación 52, en donde al menos un dominio de señalización es un dominio de señalización de motivo de activación del inmunorreceptor basado en tirosina (ITAM).
54. El polipéptido diseñado por ingeniería de acuerdo con la reivindicación 52 o la reivindicación 53, en donde al menos un dominio de señalización es un dominio de señalización de una proteína receptora seleccionada de CD3ε, CD3ζ, CD3η, FcRγ, FcRβ,

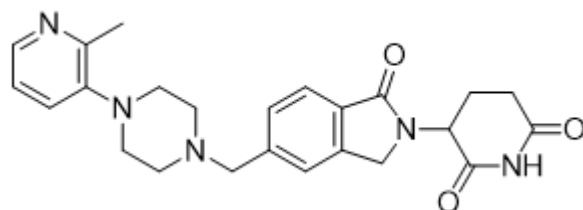
CD3δ, CD3γ, CD5, CD22, CD20, CD79a, CD79b, CD278 (ICOS), FcERI, CD66d, DAP10 y DAP12.

55. El polipéptido diseñado por ingeniería de acuerdo con la reivindicación 54, en donde el dominio intracelular comprende un dominio de señalización de CD3ζ.
56. El polipéptido diseñado por ingeniería de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 40 a 55, en donde el polipéptido diseñado comprende, desde el extremo amino hasta el extremo carboxi, (i) un dominio extracelular [ECD] – un dominio transmembrana [TM] – un dominio coestimulador [CoD] – un dominio de señalización [SigD] – un dominio de degradación [DD]; o (2) ECD-TM-CoD-DD-SigD; o (3) ECD-TM-DD-CoD-SigD.
57. El polipéptido diseñado por ingeniería de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 40 a 56, en donde el polipéptido diseñado es un receptor de antígeno quimérico (CAR).
58. El polipéptido diseñado por ingeniería de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 57, en donde el polipéptido diseñado comprende uno o más enlazadores peptídicos entre uno o más dominios.
59. El polipéptido diseñado por ingeniería de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 58, en donde el polipéptido diseñado está comprendido en una célula.
60. El polipéptido diseñado por ingeniería de acuerdo con la reivindicación 59, en donde la célula es una célula efectora humana.
61. El polipéptido diseñado por ingeniería de acuerdo con la reivindicación 60, en donde la célula es una célula T o una célula NK.
62. Una molécula de ácido nucleico aislada que comprende una secuencia de polinucleótidos que codifica el polipéptido diseñado por ingeniería de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 61.
63. Un vector que comprende la molécula de ácido nucleico de acuerdo con la reivindicación 62.
64. Una célula que comprende la molécula de ácido nucleico de acuerdo con la reivindicación 62 o el vector de acuerdo con la reivindicación 63.
65. Una célula que comprende el polipéptido diseñado por ingeniería de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 61.
66. La célula de acuerdo con la reivindicación 64 o la reivindicación 65, en donde la célula es una célula efectora humana.
67. La célula de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 64 a 66, en donde la célula es una célula T o una célula NK.
68. La célula de la reivindicación 67, en donde la célula es una célula T.
69. La célula de acuerdo con la reivindicación 68, en donde la célula es una célula T efectora.

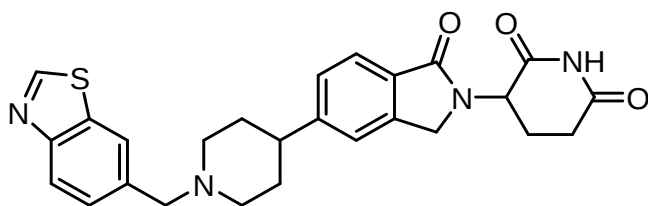
70. La célula de acuerdo con la reivindicación 68, en donde la célula es una célula T CD4+ o una célula T CD8+.
71. Una composición farmacéutica que comprende la célula de cualquiera de las reivindicaciones 64 a 70.
72. Un método para reducir el nivel del polipéptido diseñado por ingeniería de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 61, que comprende poner en contacto el polipéptido diseñado por ingeniería con un agente de degradación seleccionado de:



,



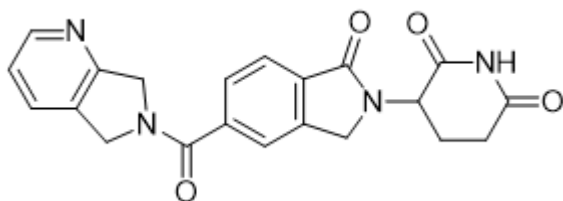
,



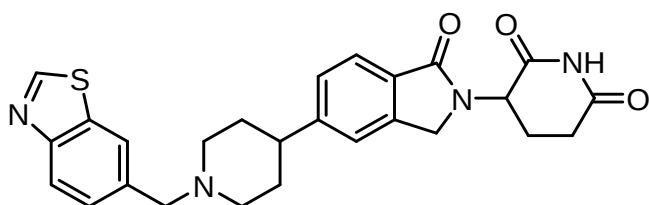
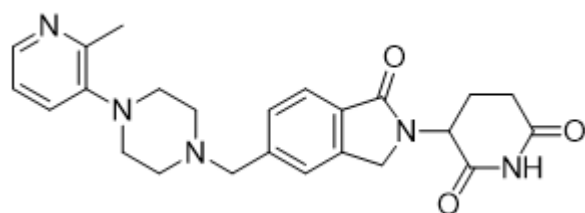
,

y tautómeros de los mismos, y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, y sales farmacéuticamente aceptables de tautómeros de los mismos.

73. Un método para reducir el nivel de un polipéptido diseñado por ingeniería en una célula, que comprende poner en contacto la célula de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 64 a 70 con un agente de degradación seleccionado de:

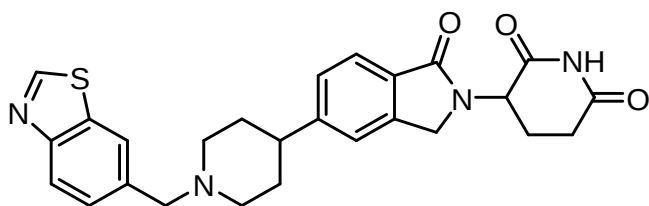
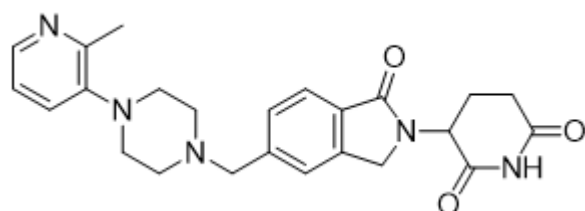
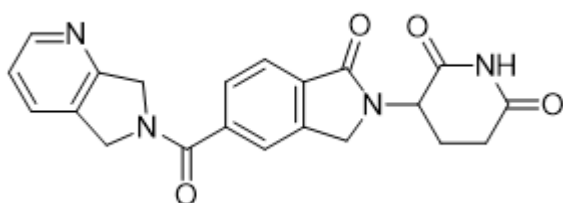


,



y tautómeros de los mismos, y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, y sales farmacéuticamente aceptables de tautómeros de los mismos.

74. Un método para reducir el nivel de un polipéptido diseñado por ingeniería en una célula de un sujeto, que comprende administrar al sujeto un agente de degradación seleccionado de:



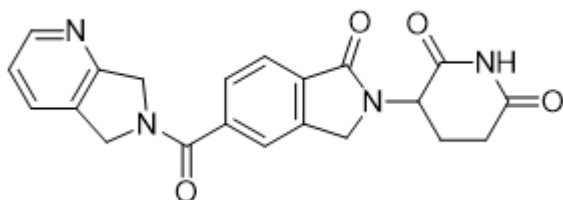
y tautómeros de los mismos, y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, y sales farmacéuticamente aceptables de tautómeros de los mismos, en donde la célula comprende el polipéptido diseñado por ingeniería de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 61.

75. El método de acuerdo con la reivindicación 74, en donde la célula es una célula efectora humana.
76. El método de acuerdo con la reivindicación 74 o la reivindicación 75, en donde la célula es una célula T o una célula NK.

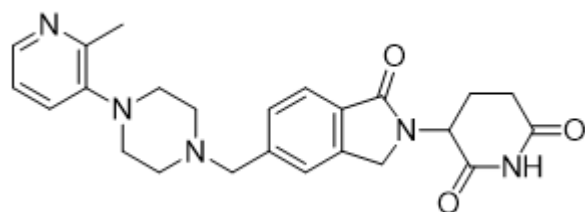
77. El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 72 a 76, en donde el polipéptido diseñado se ubiquitina en presencia del agente de degradación.
78. El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 72 a 77, en donde el polipéptido diseñado se degrada en presencia del agente de degradación.
79. El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 72 a 78, en donde el agente de degradación se une al dominio de degradación.
80. El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 72 a 79, en donde el agente de degradación también se une a cereblon.
81. El método de acuerdo con la reivindicación 80, en donde el agente de degradación media un complejo que comprende el dominio de degradación, el agente de degradación y el cereblon.
82. Un método para tratar una enfermedad o trastorno en un sujeto, que comprende administrar al sujeto una célula de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 64 a 70.
83. El método de acuerdo con la reivindicación 82, en donde la célula es una célula T.
84. El método de acuerdo con la reivindicación 83, en donde la célula es una célula T efectora.
85. El método de acuerdo con la reivindicación 83, en donde la célula es una célula T CD4+ o una célula T CD8+.
86. El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 82 a 85, en donde la célula comprende el polipéptido diseñado por ingeniería de acuerdo con la reivindicación 57.
87. El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 82 a 86, en donde la enfermedad o trastorno es cáncer.
88. El método de acuerdo con la reivindicación 87, en donde el cáncer se selecciona de un cáncer hematológico o un cáncer sólido.
89. El método de acuerdo con la reivindicación 88, en donde el cáncer hematológico es leucemia mielógena aguda (LMA), leucemia linfoblástica aguda (LLA), leucemia mielógena crónica (LMC), un linfoma, linfoma no Hodgkin (LNH), enfermedad de Hodgkin, mieloma múltiple o un síndrome mielodisplásico.
90. El método de acuerdo con la reivindicación 88, en donde el cáncer sólido es cáncer de cerebro, cáncer de próstata, cáncer de mama, cáncer de pulmón, cáncer de colon, cáncer de útero, cáncer de piel, cáncer de hígado, cáncer de huesos, cáncer de páncreas, cáncer de ovario, cáncer testicular, cáncer de vejiga, cáncer de riñón, cáncer de cabeza y cuello, cáncer de estómago, cáncer de cuello uterino, cáncer de recto, cáncer de laringe y cáncer de esófago.
91. El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 82 a 90, en donde antes de administrar la célula al sujeto, la célula se pone en contacto *ex vivo* con un agente de

degradación, en donde el agente de degradación es una molécula pequeña que se une al dominio de degradación.

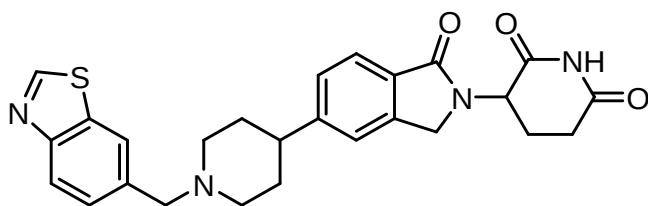
92. El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 82 a 90, en donde el método comprende administrar la célula al sujeto con un agente de degradación, en donde el agente de degradación es una molécula pequeña que se une al dominio de degradación.
93. El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 82 a 90, en donde después de administrar la célula al sujeto, el método comprende administrar un agente de degradación, en donde el agente de degradación es una molécula pequeña que se une al dominio de degradación.
94. El método de cualquiera de las reivindicaciones 91 a 93, en donde el agente de degradación es un compuesto seleccionado a partir de:



,



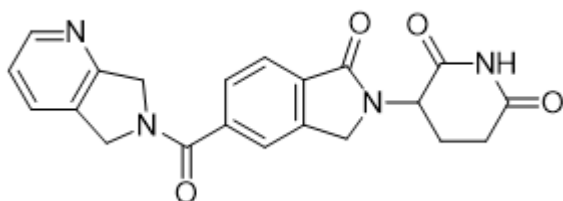
,



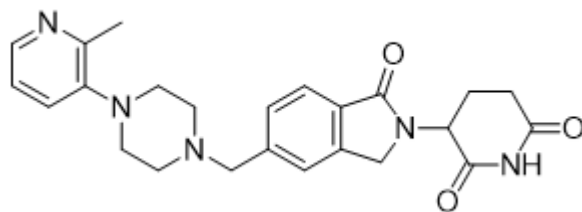
,

y tautómeros de los mismos, sales farmacéuticamente aceptables de los mismos y sales farmacéuticamente aceptables de tautómeros de los mismos.

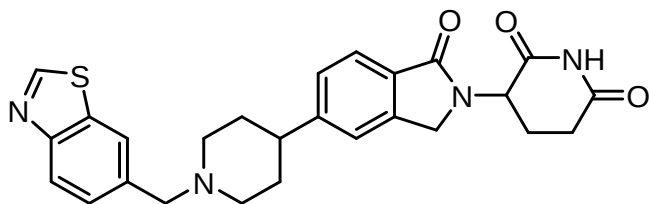
95. Un compuesto seleccionado a partir de:



,



,



,

y tautómeros de los mismos, sales farmacéuticamente aceptables de los mismos y sales farmacéuticamente aceptables de tautómeros de los mismos.

96. Una composición farmacéutica que comprende el compuesto de la reivindicación 95 y al menos un vehículo farmacéuticamente aceptable.